

# **EFFECTOS DE LOS CORTICOIDES INHALADOS SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN NIÑOS CON ASMA BRONQUIAL**

---

## **Trabajo de Fin de Máster**

Máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales  
del Crecimiento y el Desarrollo.

Autor: Ana Karina Córdova Salas

Tutores:

Jesús María Garagorri Otero, Catedrático de Pediatría

José Ignacio Labarta Aizpun, Profesor Asociado de Pediatría

Septiembre 2012

## RESUMEN

### TITULO DEL PROYECTO:

#### *EFFECTOS DE LOS CORTICOIDES INHALADOS SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN NIÑOS CON ASMA BRONQUIAL*

En la actualidad, se conoce que los efectos sistémicos de los glucocorticoides inhalados, tales como la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal son menos pronunciados que con glucocorticoides orales, sin embargo, hay todavía pocos estudios sobre los efectos adversos de su administración como tratamiento crónico.

Los objetivos del estudio fueron valorar si existe afectación en la densidad mineral ósea, talla, peso, en niños con tratamiento con corticoides inhalados continuos y si existen diferencias entre el uso corticoides y los métodos diagnósticos utilizados.

Se realizó un estudio descriptivo-analítico de tipo transversal en niños de 2 hasta 15 años con diagnóstico de asma bronquial en tratamiento prolongado con corticoides inhalados que acudieron a consulta en el Hospital Miguel Servet entre Noviembre del 2011 y Junio del 2012.

Se revisaron las historias constatando día de inicio de corticoides inhalados, tipo de corticoide, dosis recibidas previamente, talla, edad, peso, IMC, estadio puberal. Posteriormente a todos ellos se realizó la medición de la densidad ósea utilizando los métodos de ultrasonido (US) y posteriormente DXA lumbar con consentimiento de la familia.

No se encontró afectación de la densidad mineral ósea ni alteraciones en cuanto a la talla y peso en niño con tratamiento continuo con corticoides inhalados. No se encontró diferencias significativas entre el uso de fluticasona versus budesonida en cuanto a la alteración de la densidad mineral ósea. Encontramos una correlación débilmente positiva entre el los valores de Z-score de ultrasonido vs DXA.

En conclusión, la utilización prolongada de dosis leves a moderadas de corticoides inhalados en pacientes asmáticos no influye en la disminución de la masa ósea de los niños.

Palabras clave: asma, densidad mineral ósea, crecimiento.

## *EFFECTS OF INHALED CORTICOSTEROIDS ON BONE MINERAL DENSITY OF BONE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA*

Today, it is known that the systemic effects of inhaled glucocorticoids, such as suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis are less pronounced than with oral corticosteroids, however, there are still few studies on the adverse effects of treatment administration as chronic.

The objectives of the study were to assess whether there is involvement in bone mineral density, height, weight, in children with continuous treatment with inhaled corticosteroids and whether there are differences between steroid use and the diagnostic methods used.

The study was descriptive-analytical cross-sectional. Children 2-15 years with a diagnosis of bronchial asthma with prolonged treatment with inhaled corticosteroids who attended at Miguel Servet's Hospital between November 2011 and June 2012 participated.

The records noting: starting day of inhaled corticosteroids, type of steroid, dose previously received, height, age, weight, BMI, pubertal stage. Later all of them were bone density measurement using ultrasound (US) methods and subsequently DXA lumbar by family consent.

There was no involvement of bone mineral density and changes in terms of height and weight in children with continuous treatment with inhaled corticosteroids. No significant difference was found between budesonide versus fluticasone regarding alteration of bone mineral density. We found a weak positive correlation between the values of Z-score of ultrasound versus DXA.

In conclusion, the prolonged use of mild to moderate doses of inhaled corticosteroids in asthma patients no influence on the decrease in children's bone mass.

Keywords: asthma, bone mineral density, growth.

## **ÍNDICE:**

### **1. Introducción:**

1.1. Historia de los corticoides,	7
1.2. Fisiología de los corticoides,	9
1.2.1 Glucocorticoides endógenos	11
1.2.2 Glucocorticoides sintéticos	12
1.3. Influencias de los corticoides en la mineralización ósea,	13
1.3.1. Efectos en la absorción intestinal del calcio	14
1.3.2. Efectos en el metabolismo de la vitamina D	15
1.3.3. Efectos sobre la excreción renal de calcio y fósforo	16
1.3.4. Efectos sobre la resorción ósea	17
1.3.5. Efectos sobre la formación ósea	18
1.3.6. Efectos directos sobre los osteoblastos	19
1.3.7. Osteonecrosis	20
1.4. Glucocorticoides inhalados	20
1.4.1 Clasificación	21
1.4.2. Mecanismo de acción	22
1.4.3. Farmacocinética	23
1.4.4. Interacciones medicamentosas	27
1.4.5 Indicaciones	28
1.5. Asma bronquial	28
1.5.1. Factores de riesgo	30
1.5.2 Clasificación	31
1.5.3 Tratamiento	32
1.5.4. Dosificación y seguimiento	33
1.5.5 Efectos secundarios	35
1.6. Efectos en la densidad mineral ósea	38
1.6.1 Métodos diagnósticos	40

<b>2. Objetivos del estudio</b>	<b>45</b>
<b>3. Hipótesis del estudio</b>	<b>46</b>
<b>4. Material y métodos</b>	<b>46</b>
4.1. Diseño del estudio	47
4.2. Población estudiada	47
4.3. Población control	48
4.4. Variables recogidas	49
4.5. Medición de la densidad mineral ósea mediante ultrasonido	50
4.6. Medición de la densidad mineral ósea mediante DXA	50
4.7. Análisis de datos	51
<b>5. Resultados</b>	<b>52</b>
5.1. Estudio descriptivo	52
a) Distribución por sexos	54
b) Frecuencia de tipo de corticoides	55
c) Frecuencia de peso, talla, IMC	55
d) Estadio puberal Tanner	56
e) Medida de densidad ósea del estudio mediante US	57
f) Medida de densidad ósea del estudio mediante DXA	59

5.2. Estudio analítico	61
a) Uso de corticoides inhalados y Z-score	62
b) Duración de tratamiento y Z-score	63
c) Dosis y Z-score	65
d) Talla y Z-score	67
e) Peso y Z-score	68
f) IMC y Z-score	70
g) Z-score US y DXA	71
h) Percentil de talla y Altura vertebral	72
i) Gramos/calcio y z-score	72
 <b>6. Discusión</b>	 73
 <b>7. Conclusiones</b>	 79
 <b>8. Bibliografía</b>	 80

## **1. INTRODUCCIÓN:**

### **1.1. HISTORIA**

Los glucocorticoides ocupan un lugar preferente en el manejo de diversas enfermedades, porque su rendimiento terapéutico es muy elevado, pero, con frecuencia, su utilización en la clínica se acompaña de consecuencias no deseadas que, en ocasiones, son graves.<sup>1</sup>

La tecnología farmacéutica ha permitido la síntesis de numerosas moléculas corticoesteroides con diferente potencia y duración de acción. En la actualidad, es frecuente observar que los corticoides son usados indiscriminadamente sin tener en cuenta la patología que se va a tratar, la gravedad de ésta y las adecuadas características del corticoide necesario.<sup>2</sup>

La historia de los corticoides se inició en 1843, cuando Thomas Addison, médico inglés, describió por primera vez algunos casos de insuficiencia suprarrenal en pacientes que presentaban: “un estado general de languidez y debilidad, desfallecimiento en la acción del corazón, irritabilidad en el estómago y un cambio peculiar en la piel” y que evolucionaban indefectiblemente a la muerte.<sup>3</sup> Las autopsias de los pacientes confirmaron alteraciones de las glándulas suprarrenales e hicieron sospechar a Addison la existencia de una sustancia que dependía de estas glándulas, la cual, al producirse en poca cantidad, causaba la sintomatología clínica. Estas observaciones y conjeturas motivaron muchos años de investigación, que dieron como resultado la descripción de la epinefrina y el cortisol 50 años después de la muerte de Addison, a finales del siglo XIX, así como la descripción de la aldosterona, en 1929<sup>3</sup>.

En 1925, Phillip S. Hench, reumatólogo norteamericano y entonces jefe del Departamento de Enfermedades Reumatológicas de la Clínica Mayo, notó síntomas de apatía e hipotensión en pacientes que padecían artritis reumatoidea (AR) y enfermedad de Addison; sin embargo, en la autopsia de

estos pacientes no se encontró ninguna alteración estructural de las glándulas suprarrenales, lo que generó el abandono de dichas observaciones <sup>3</sup>.

Más tarde, en 1929, algo más volvió a llamar la atención de Hensch y fue la remisión de los síntomas de pacientes con AR que a la vez presentaban ictericia, situación que también observó en mujeres embarazadas con AR; fue así como postuló la relación entre estos fenómenos con una determinada “sustancia x” antirreumatoidea, que inicialmente asoció a disfunción hepática. A pesar de su intuición de clínico y los numerosos acercamientos a la investigación en cadáveres, no obtuvo explicación a las asociaciones antes mencionadas ni determinar los misterios de la sustancia x. <sup>3</sup>

En los años siguientes, los químicos Edward Kendall, PhD en química y jefe de bioquímica de la Clínica Mayo, y Tadeusz Reichstein, químico farmacéutico y profesor de Balce, enfocaron sus investigaciones, paralela, pero independientemente, en la glándula suprarrenal; aislaron la cortisona de las glándulas de ganado, en 1935, lo cual sería de gran ayuda para Hensch años más adelante. Los intentos de producir cortisona a partir del macerado de glándulas suprarrenales de ganado en laboratorio era lento y tedioso, pues se requerían 1.000 kg de glándulas para obtener la escasa cantidad de 25 g de la preciada hormona cantidad que era costosa para responder a las necesidades planteadas por los pacientes con enfermedad de Addison e insuficiente para la realización de estudios clínicos que demostraran los efectos terapéuticos postulados por Hensch a lo largo de sus observaciones<sup>3</sup>.

Para 1937, la industria farmacéutica había logrado producir una cortisona semisintética a partir del ácido desoxicólico procedente del macerado de vesícula biliar de ganado y ovejas en laboratorio. No obstante, el precio de producción permanecía elevado: a razón de 1.000 dólares el gramo de acetato de desoxicortisona, lo cual impedía su comercialización masiva, sin contar con que era relativamente ineficaz<sup>3</sup>.

En los subsecuentes cinco años fue aislado el núcleo de la cortisona con sus dos radicales: cetona en la posición 11 e hidroxilo en la posición 17, y se



encontró una fuente externa (ñame mexicano) para la producción semisintética de una molécula más económica y efectiva. Con toda esta información clara y contextualizada los experimentos en ratones permitieron la asociación entre las respuestas de estrés y el eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal. Además, en aquellos años, alrededor de 1940, se describieron y diferenciaron los glucocorticoides y mineralocorticoides por Hans Selye <sup>3</sup>.

El 21 de septiembre de 1948 marcó un hito en la historia de la medicina, cuando, en la Clínica Mayo, Hench inyectó 100 g de cortisona por primera vez a un paciente con artritis reumatoidea. Glyn explica, en su artículo de 1998, que dos sucesos nos permiten, hoy en día, disponer adecuadamente de los corticoides: el primero, haber usado una dosis mucho mayor a la dosis terapéutica actualmente conocida, pues, de haberse escogido una dosis subterapéutica, en el ejercicio ensayo-error, se hubieran abandonado los experimentos, y, el segundo, haber escogido un tamaño de cristales adecuado para la solución de aplicación. Como reconocimiento a 30 años de investigación y arduo trabajo clínico, en 1950, Hench, Kendall y Reichstein recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología <sup>3</sup>.

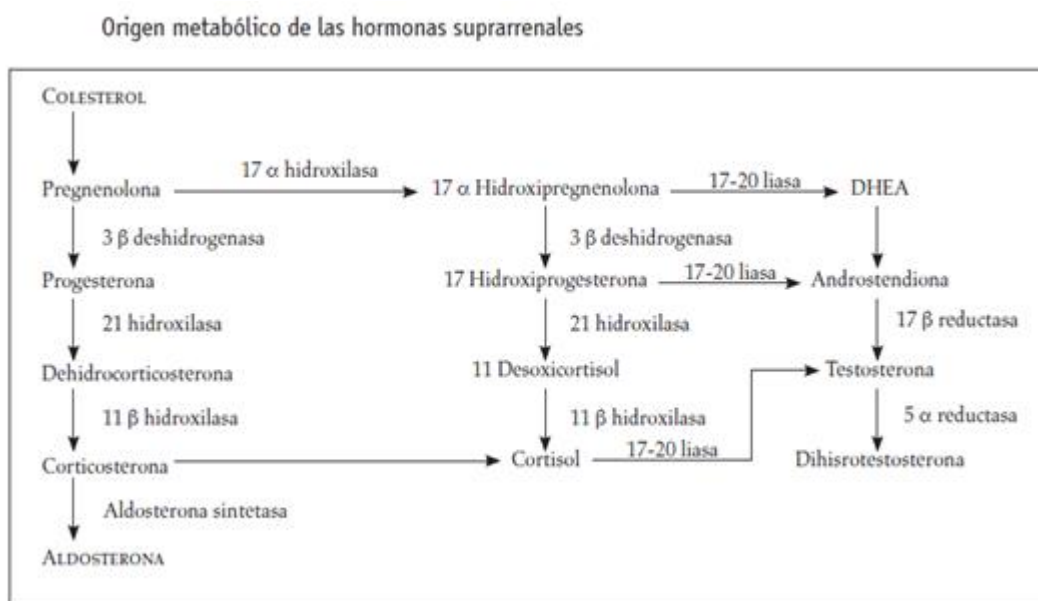
Posteriormente, se harían grandes aportaciones al descubrimiento de los corticoides, como la identificación del receptor de los glucocorticoides (GC), la descripción de la activación del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal (H-H-S) por citoquinas, el entendimiento del circuito inmune-endocrino, el desarrollo de la técnica de uso local de corticoides, con la consecuente disminución de efectos sistémicos, y otros. Todo lo anterior, para dar paso a la amplia gama de usos terapéuticos que hoy en día conocemos en las especialidades médicas.

## **1.2. FISILOGIA DE LOS CORTICOIDES**

El colesterol es la molécula precursora (80% exógeno) de la cual derivan, por medio de diferentes vías metabólicas, la aldosterona, el cortisol y los andrógenos. Las dos primeras hormonas se caracterizan por poseer 21 carbonos (C) en su estructura, en tanto que los andrógenos sólo cuentan con 19 C; sin embargo, su estructura química es similar, lo que hace que la

especificidad de unión a sus receptores no sea total, esto explica el concepto de que ninguna de las tres hormonas tiene acciones puras <sup>4</sup>.

Fig. 1



La Figura 1 esquematiza el proceso metabólico para la síntesis de las hormonas suprarrenales a partir del colesterol. Esta síntesis es un proceso continuo, ya que en ninguna parte del organismo hay reservorios de estas hormonas (4). El estímulo para la producción de cada una de las hormonas es diferente; la síntesis de aldosterona se aumenta cuando hay bajas concentraciones séricas de sodio (Na) o altas concentraciones de potasio (K), por la acción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) o por la estimulación directa de la angiotensina II y III sobre receptores específicos en la zona glomerular. Por su parte, el cortisol está autorregulado por el eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal (H-H-S), el cual tiene un sistema de retroalimentación negativa: al haber aumento de las concentraciones séricas de cortisol, subsecuentemente disminuye la secreción de hormona liberadora de cortisol (CRH) en el hipotálamo y, por lo tanto, de ACTH en la hipófisis anterior. En condiciones fisiológicas el adecuado funcionamiento del eje H-H-S mantiene la secreción de cortisol a razón de 8-10mg/día, lo que permite la sincronización con un patrón circadiano; sin embargo, en situación de estrés inflamatorio, la liberación de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF), e

interleuquinas (IL 1 y 6) estimulan el eje H-H-S y éste bloquea la respuesta inflamatoria; de la misma manera, otras situaciones de estrés, como la hipoglucemia y la fiebre, estimulan la liberación de ACTH <sup>4</sup>.

Así mismo, la regulación de la síntesis de andrógenos está determinada por la ACTH; no obstante, hay que recordar que sólo un 5% de los andrógenos provienen de la glándula suprarrenal, su producción masiva se genera en los testículos y ovarios, por lo tanto allí los sistemas de regulación son otros <sup>(3,4)</sup>.

### **1.2.1. Acciones de los glucocorticoides endógenos**

Los glucocorticoides endógenos desempeñan un papel fundamental en la homeostasis de casi todos los sistemas corporales, sus influencias directas e indirectas sobre éstos permiten un adecuado funcionamiento e interacción para mantenernos activos.

El cortisol es una hormona biológicamente activa que se metaboliza a cortisona y otros metabolitos inactivos y cuyo papel no ha sido establecido claramente aún. La producción de cortisol fluctúa con el ciclo circadiano, al variar entre 10 mg y 400 mg día en situaciones de estrés. La concentración mayor de cortisol está entre las 6:00 a. m. y las 9:00 a. m. y su menor concentración se encuentra entre las 8:00 p. m. y las 2:00 a. m. Ésta es la razón por la cual los corticoides deben ser administrados en la mañana remedando la producción endógena (5). El metabolismo de los carbohidratos, proteínas, lípidos y el balance de líquidos y electrolitos, entre otros, está influenciado por el cortisol. En el tejido periférico, los glucocorticoides bloquean la utilización de glucosa y la captación de ésta por adipocitos, fibroblastos, timocitos y leucocitos; inducen lipólisis y proteólisis, lo que genera aminoácidos y glicerol para la gluconeogénesis hepática, y, a este mismo nivel, el depósito de glucosa en forma de glucógeno <sup>5</sup>.

Fisiológicamente, el cortisol actúa antagonizando la insulina, lo que mantiene adecuadas concentraciones séricas de glucosa. Los glucocorticoides

en el tejido adiposo facilitan la respuesta lipolítica al AMPc, sin embargo, no ejercen ningún cambio en el perfil lipídico plasmático. Respecto al  $\text{Ca}^{++}$ , éstos reducen su absorción intestinal, al antagonizar la vitamina D y aumentar su excreción renal. En el estómago mantienen una adecuada producción de ácido clorhídrico. En el espacio renal aumentan la filtración glomerular y la eliminación de ácido úrico, e inducen la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y la excreción de  $\text{K}^+$  en los túbulos distales. Mantienen el tono vascular por medio de una acción permisiva en el sistema renina-angiotensina y aumenta la sensibilidad a las catecolaminas en el sistema circulatorio <sup>5</sup>.

El sistema nervioso central (SNC) se ve afectado indirectamente por la acción del cortisol, el cual ayuda a mantener un apropiado estado de ánimo y vigilia; la hipótesis planteada es que los glucocorticoides aumentan la excitabilidad neuronal mediada por receptores citoplasmáticos <sup>3</sup>. En el sistema hematopoyético induce la producción de leucocitos y eritrocitos por medio de la estimulación indirecta de la eritropoyetina.

En el sistema neuroendocrino interactúa con el eje H-H-S regulando la respuesta inflamatoria.

Las citoquinas y los mediadores de la inflamación activan receptores periféricos del dolor, sus axones se proyectan al asta dorsal de la médula, donde hacen sinapsis con el tracto lemniscal, el cual lleva señales de dolor al tálamo y la corteza somatosensorial. La activación de esta vía nociceptiva estimula el eje H-H-S <sup>6</sup>.

Con lo anteriormente nombrado, se entiende que un aumento suprafisiológico de la concentración de glucocorticoides genera efectos adversos indeseables ampliamente distribuidos en los diferentes procesos

### **1.2.2. Glucocorticoides sintéticos**

Después de haber explorado el panorama general y los conceptos básicos de los glucocorticoides endógenos, es simple entender las innumerables

aplicaciones terapéuticas de los glucocorticoides sintéticos. En la actualidad disponemos de una gran variedad de moléculas de laboratorio, las cuales se asemejan en su núcleo que posee 21 C; pero con pequeños cambios, generalmente en sus radicales, las hace diferentes en términos de potencia antiinflamatoria, acción terapéutica y efectos adversos mineralocorticoideos, lo cual impacta de manera importante los resultados terapéuticos, la tolerancia y la seguridad de los pacientes <sup>2</sup>.

Tabla comparativa de potencias, tiempo de vida media y dosis equivalentes de corticoides

Glucocorticoide	Potencia Glucocorticoide	Potencia Mineralocorticoide	Dosis Equivalente (mg)	Vida media(Min)
Acción corta (8 - 12 hrs.)				
Cortisol	0.8	0.8	25	80 – 120
Cortisona (inactiva)	1	1	20	80 – 120
Hidrocortisona*	0.8	0.8	25	80-120
Acción intermedia (12 - 36 hrs.)				
Prednisolona	4	0.25	5	120 – 200
Prednisona (inactiva)	4	0.25	5	130 – 300
Metylprednisolona	5	<0.01	4	130 - 180
Deflazacort	5	<0.01	4	130 - 180
Triamcinolona	5	0	4	120 - 180
Acción prolongada (12 - 36 hrs.)				
Betametasona	30 - 40	<0.01	0.75	130 - 330
Dexametasona	25	<0.01	0.6	150 - 270
* Químicamente idéntica a la cortisona				

### 1.3. INFLUENCIAS DE LOS CORTICOIDES EN LA MINERALIZACIÓN ÓSEA

Los corticosteroides están indicados en el tratamiento de numerosas enfermedades crónicas incluyendo asma, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal.

Mientras que a corto plazo son muy eficaces, su administración a largo plazo puede producir un buen número de efectos secundarios. El más

significativo de ellos es la inducción de pérdida de masa ósea y las fracturas espontáneas, especialmente vertebrales por compresión. Éstas se presentan hasta en el 50% de los individuos que reciben un tratamiento con corticosteroides crónico, siendo la causa más frecuente de osteoporosis secundaria.<sup>8</sup>

La osteoporosis inducida por corticosteroides ha sido reconocida desde 1932, cuando Cushing describió por primera vez la descalcificación esquelética como el rasgo más característico de la hiperplasia adrenal secundaria de tumores pituitarios productores de hormona adrenocorticotropa (ACTH)<sup>8</sup>.

Los cambios más importantes observados en la osteoporosis inducida por corticoides son una disminución de la actividad osteoblástica, que se traduce en una disminución de la síntesis de la matriz ósea<sup>9</sup>, y una disminución de la vida media de los osteoblastos<sup>10</sup>. Parece también existir un incremento en la resorción ósea<sup>11</sup>, aunque se desconoce hasta qué punto estos cambios reflejan la acción de los GC sobre el hueso o se deben a la enfermedad de base, ya que en otros estudios los resultados son contradictorios

### **1.3.1. Efectos en la absorción intestinal de calcio.-**

En general, se acepta que los corticosteroides disminuyen la absorción intestinal neta de calcio en humanos y animales<sup>12</sup>, pero el mecanismo no es conocido. Estudios en pacientes con síndrome de Cushing han mostrado aumento de calcio fecal, aunque la absorción neta de calcio no estuvo disminuida en presencia de una ingestión adecuada de calcio en la dieta. Las técnicas radioisotópicas han mostrado una absorción de calcio disminuida<sup>13</sup>, aumentada o inalteradas. En animales y estudios “in vitro” se ha observado que los corticosteroides pueden influenciar de forma distinta sobre diversos segmentos intestinales. Así, mientras la absorción duodenal está disminuida<sup>14</sup>, la absorción en el colon parece estar estimulada por los corticosteroides.

Así, estudios que valoran tiempos cortos pueden ver disminuida la absorción que refleja solamente el efecto de los corticosteroides en el intestino superior, mientras que estudios que valoran tiempos más prolongados pueden

ver mayores tasas de absorción, porque éstas tienen lugar en el colon. Este concepto está apoyado por estudios que muestran disminución en la absorción de calcio en la primera hora, similar a la de los controles normales en la segunda hora, y mayor que los controles después de ese tiempo.

Estudios en el duodeno de ratas han mostrado que, con bajas dosis de cortisol, la absorción de calcio aumenta, pero con altas dosis, aunque aumenta el transporte transcelular la secreción intestinal sube exponencialmente en función de la dosis <sup>15</sup>.

Así, a altas dosis la absorción neta de calcio está reducida secundariamente por un marcado incremento en la secreción de calcio dentro de la luz intestinal. En estos casos la divergencias de resultados pueden depender de las diferentes dosis administradas en los estudios<sup>12</sup>.

A pesar de las discrepancias vistas en estudios aislados, la mayoría de pacientes que recibieron la dosis usual de corticosteroides aparentemente han afectado la absorción intestinal de calcio. Los mecanismos responsables por los que los corticosteroides inhiben la actividad del transporte transcelular del calcio en el duodeno es pobremente conocido.

### **1.3.2. Efecto sobre el metabolismo de la vitamina D.-**

La posible contribución de alteraciones en el metabolismo de la vitamina D con cambios en la absorción de calcio inducida por los corticosteroides ha sido ampliamente estudiado, si bien con diferentes resultados. La deficiencia de vitamina D inducida por los corticosteroides ha sido sugerida, y reportado los niveles séricos bajo <sup>16</sup> y normal de 25-OHD. Estas discrepancias pueden ser debido a diferencias en la ingesta y absorción de vitamina D y diferencias en la exposición a la luz solar, impuesta por enfermedad subyacente y la debilidad de los individuos.

Los niveles circulantes de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D han sido publicados como bajos<sup>16</sup>, normales o altos. La síntesis y tasa de aclaramiento del calcitriol ha sido

mostrada como normal en humanos con corticoterapia <sup>17</sup>. Estudios realizados han demostrado que los receptores de calcitriol están aumentados en las ratas y disminuidos en el ratón <sup>18</sup>. Ésto se ha interpretado como que los corticosteroides aceleran la ruptura de la 1,25-(OH) 2D en la mucosa en el sitio del receptor 69. El calcitriol mejora el transporte de calcio transcelular, pero no disminuye el retroceso del flujo de calcio paracelular. El defecto en el transporte de calcio inducido por los corticosteroides es peor aún por ingestas, altas de sodio y baja de calcio. En resumen, los mecanismos responsables de la inhibición gastrointestinal de calcio inducido por corticosteroides son desconocidos <sup>12</sup>, pero parece ser independiente de una interacción con la vitamina D.

### **1.3.3. Efectos sobre la excreción renal de calcio y fósforo.-**

La pérdida renal de calcio no ha sido suficientemente estudiada, pero se piensa que juega un papel importante en el hiperparatiroidismo secundario. En sujetos normales que recibieron sólo 5 días de corticoterapia se observó un aumento en la excreción urinaria de calcio y elevación de los niveles de PTH inmunorreactivo <sup>19</sup>. Ésto puede ser debido a una abrupta elevación en la carga de filtrado de calcio a causa de una rápida disminución en la formación ósea o a efectos directos de los corticosteroides sobre el riñón. En pacientes con tratamiento prolongado de corticoides, la hipercalcemia es más probable debido al aumento de la movilización del calcio esquelético y disminución de la reabsorción tubular que ocurre a pesar de los niveles elevados de PTH. La pérdida renal de calcio está acentuada por la alta ingesta de sodio y está disminuida por la restricción de sodio y la administración de tiazidas <sup>20</sup>.

Independiente de los mecanismos responsables de los defectos de transporte, el efecto neto de los corticosteroides es disminuir la absorción intestinal de calcio y aumentar la excreción urinaria, resultando un balance negativo del calcio. Este balance negativo lleva a un hiperparatiroidismo secundario evidenciado por los niveles elevados de PTH inmunorreactiva en pacientes que reciben corticoterapia <sup>21</sup>.



Se ha observado que los corticosteroides estimulan la liberación de paratohormona (PTH) por la glándula paratiroidea en el cultivo de órganos de rata y causan un aumento abrupto (en 15 minutos) de los niveles en el suero de PTH inmunorreactiva después de la administración intravenosa de cortisol <sup>134</sup>, lo que sugiere un efecto estimulador directo en la secreción de PTH. El aumento en suero del AMPc estimulado por la infusión de PTH es duplicado con el tratamiento previo de prednisona durante 3 días <sup>22</sup>.

Los corticosteroides inducen la fosfaturia y disminuyen la reabsorción tubular de fosfato. Estos efectos pueden ser atribuidos en gran parte al hiperparatiroidismo secundario, sin embargo, los corticosteroides también tienen efecto directo sobre el riñón.

#### **1.3.4. Efecto sobre la resorción ósea.-**

Los corticosteroides tienen efectos múltiples y complejos sobre el metabolismo esquelético <sup>23</sup>. La osteoporosis inducida por corticosteroides se caracteriza por un incremento en la resorción con una reducción en la formación ósea. En tratamientos prolongados aumenta la formación ósea en las primeras 24 horas para reducirla a partir de este momento.

Estudios histomorfométricos y cinéticos del calcio sugieren que la resorción ósea está realzada por los corticosteroides. Este realce puede ser atribuido en gran parte al hiperparatiroidismo secundario y puede ser evitado con la paratiroidectomía <sup>24</sup>. No obstante, parece poco probable que la osteoporosis inducida por corticosteroides sea debida exclusivamente al hiperparatiroidismo secundario, porque la formación y la resorción están acopladas en la presencia de exceso de PTH, y la pérdida de hueso trabecular no es prominente en el hiperparatiroidismo primario, si bien es característico de la osteoporosis inducida por corticosteroides <sup>25</sup>. La inhibición de la formación ósea, por tanto, tiene que jugar un papel.

Los estudios del efecto directo de los corticosteroides en la resorción ósea en cultivo de órganos han tenido resultados contradictorios.

### **1.3.5. Efecto sobre la formación ósea.-**

La hipótesis de que los corticosteroides disminuyen la formación ósea está apoyada por estudios histomorfométricos que muestran una marcada disminución del tejido osteoide, una tasa baja de aposición mineral medida por tetraciclina y una reducción media del grosor de la pared. La cantidad total de hueso reemplazado en cada ciclo de remodelación aparece reducida en un 30%.

La reducción media del grosor de la pared se piensa que es debido a un acortamiento en el periodo de actividad de la población de osteoblastos en cada unidad básica multicelular. Las células tipo osteoblastos tienen receptores de corticosteroides y los corticosteroides parecen tener un efecto inhibitorio directo en la replicación y diferenciación de osteoblastos. Además, los corticosteroides actúan sobre los osteoblastos modelando su respuesta a la PTH, 1,25 dihidroxicolecalciferol, prostaglandinas y factores de crecimiento.

La prostaglandina E2 es producida en el cultivo de hueso, y los corticosteroides inhiben la producción <sup>26</sup>. Cuando la prostaglandina E2 es añadida a huesos tratados con corticosteroides, la disminución inducida por los esteroides en la síntesis de DNA y colágeno es invertida. Esta inversión sugiere que parte de los efectos inhibitorios de los corticosteroides pueden estar mediados por inhibición en la producción de prostaglandina.

La interleucina induce la resorción ósea e inhibe la formación ósea. Sin embargo, es poco probable que la interleucina-1 juegue un papel en la inducción de la osteoporosis por corticosteroides, debido a que la producción de las citocinas por los clones de linfocitos T está inhibida "in vitro" por los esteroides y la actividad de la interleucina-1 en la resorción ósea es particularmente inhibida por la hidrocortisona <sup>27</sup>.

Diversos estudios muestran que las concentraciones de hormona de crecimiento y somatomedina-C son normales en pacientes que reciben

corticosteroides <sup>28</sup>. En otros, se observa que el receptor del factor de crecimiento tipo insulina unido a las células tipo osteoblastos de rata en cultivo de tejido está aumentado por los esteroides. A pesar de ello, la actividad de la somatomedina medida por biopsia está disminuida en el suero de pacientes con exceso de corticosteroides. Esta discrepancia podría ser explicada por la presencia de un inhibidor de la somatomedina en el suero de niños que recibieron corticosteroides. Un mejor entendimiento de la interacción entre corticosteroides y factor de crecimiento pueden dar luz sobre la pérdida ósea inducida por corticosteroides <sup>26</sup>.

#### **1.3.6. Efectos directos sobre los osteoblastos.-**

Los corticosteroides tienen un efecto bifásico en el cultivo de órganos. Concentraciones fisiológicas de esteroides parecen realzar la función de diferenciación de los osteoblastos <sup>22</sup>; sin embargo, exposiciones prolongadas y concentraciones suprafisiológicas inhiben el proceso sintético. Durante las primeras 24 horas de exposición al cortisol, la síntesis de colágeno está incrementada, mientras que 48-96 horas después está marcadamente inhibida.

Cuando el periostio y los osteoblastos del hueso central son examinados por separado, los esteroides estimulan la síntesis de colágeno en el hueso central, pero no en el periostio. A las 48 horas el cortisol causa una disminución en la síntesis del DNA que histológicamente se confirma en un menor número de mitosis <sup>25-27</sup>. Los osteoblastos en el hueso central deben ser reemplazados desde células precursoras del periostio. Los efectos tardíos inhibitorios sobre la síntesis de colágeno visto en el hueso central pueden ser el resultado de una disminución en la proliferación de las células precursoras periosteales.

Un efecto adicional directo inhibitorio sobre la diferenciación de osteoblastos por la síntesis de colágeno es bastante probable, debido a que se ha encontrado que la síntesis de colágeno es inhibida lentamente por los esteroides en presencia de inhibidores de las células de multiplicación, tal como la hidroxiurea <sup>24-26</sup>.

La combinación del hiperparatiroidismo secundario y la inhibición de la síntesis de la matriz en el hueso llevan a una rápida pérdida de masa ósea. El hiperparatiroidismo secundario aumenta la tasa de nacimiento de unidades de remodelación ósea y es probable que también aumente la cantidad de hueso resorbido, pero los esteroides reducen la cantidad de hueso formado en cada sitio de remodelación. El resultado es un aumento en la resorción y una incapacidad de los osteoblastos de reemplazar el hueso que se ha retirado.

#### **1.3.7. Osteonecrosis.-**

La necrosis aséptica puede aparecer como única manifestación de pérdida ósea en pacientes con terapia esteroidea. La osteonecrosis inducida por esteroides fue reconocida en 1957 y usualmente involucra a las cabezas femoral y humeral. Existen varias teorías acerca de la causa: incluyen una teoría vascular que atribuye a los esteroides la isquemia ósea causada por microembolismos grasos; una teoría mecánica que atribuye la isquemia ósea del colapso de la epífisis a osteoporosis y acumulación de microfracturas trabeculares <sup>20</sup>; y la teoría de un aumento de la presión intraósea debido a la acumulación de grasa como parte del síndrome de Cushing que lleva a una afectación mecánica del lecho vascular sinusoidal y disminución del flujo de sangre dentro del hueso <sup>23</sup>. El dolor y la inmovilidad que causa la osteonecrosis por esteroides pueden incrementar la tasa de pérdida ósea. El aumento de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos maduros causado por el uso de glucocorticoides explica la tendencia a causar osteonecrosis.

#### **1.4. GLUCOCORTICOIDES INHALADOS**

Los glucocorticoides se utilizaron por vez primera en el tratamiento del asma bronquial grave en el año 1950, en forma de inyectables de cortisona. Gelfand, en el año 1951, administró acetato de cortisona nebulizada y Foulds, en 1955, empleó hidrocortisona inhalada. Ambos se consideran los primeros intentos de utilización de la vía inhalatoria para evitar los efectos secundarios

sistémicos. Posteriores modificaciones químicas en la estructura básica de la hidrocortisona permitieron obtener derivados con una mayor actividad tópica <sup>31</sup>.

El primer esteroide inhalado que se comercializó internacionalmente fue el dipropionato de beclometasona (DPB), se desarrolló en la década de los años setenta, y fue pronto utilizado como medicamento de segunda línea en la terapia antiasmática. De forma gradual, se incorporaron otros compuestos de mayor actividad antiinflamatoria y con una mejor biotransformación (budesonida y fluticasona). Al finalizar los años ochenta, y ser reconocida su capacidad para reducir la hiperreactividad bronquial, originada en el sustrato inflamatorio crónico presente en el asma bronquial, los glucocorticoides inhalados pasaron a ocupar la primera línea de tratamiento antiasmático <sup>31</sup>.

Desde la introducción de los corticoides inhalados a principios de los años 70 no ha habido otro medicamento similar para el asma que los haya sustituido. El tratamiento con corticoides inhalados ha disminuido la mortalidad y la morbilidad del asma <sup>32</sup>.

#### **1.4.1. Clasificación**

Los glucocorticoides inhalados disponibles en la actualidad son derivados sintéticos de la molécula básica del hidrocortisol. En la década de los años sesenta, con la introducción de un halógeno en el núcleo esteroideo, se sintetizó un grupo de fármacos con elevada actividad tópica cutánea (triamcinolona, dexametasona y betametasona), los verdaderos predecesores de los actuales esteroides inhalados. Sucesivas investigaciones, con la introducción de un éster o acetónido en posición 16 a o 16 a-17 a, consiguieron aumentar la absorción local cuando se incrementó el poder lipofílico de la sustancia. Entre ellos tenemos: <sup>30-33</sup>

#### **Dipropionato de beclometasona**

Se trata de un derivado clorado, diéster 17 a- 21 a dipropionato, que se hidroliza en la vía aérea a monopropionato de beclometasona, con una mayor afinidad por el receptor esteroideo que su predecesor.

### **Budesonida**

Es un 16 a-17 a acetalglucocorticoide no halogenado y estructuralmente relacionado con la 16 a-hidroxiprednisolona, con un elevado cociente de actividad anti-inflamatoria local frente a la sistémica, con una biotransformación hepática y potencia terapéutica superior a la del dipropionato de beclometasona.

### **Acetónido de triamcinolona**

Es un derivado 17 a acetónido con núcleo halogenado (fluorado), cuya actividad tópica es menor que la de la budesonida y el dipropionato de beclometasona. Los datos sobre su biotransformación no son muy conocidos.

### **Flunisolide**

Es un acetónido 16 a-17 a con un núcleo fluorado en posición 6 a, que presenta una actividad muy similar a la de la triamcinolona.

### **Propionato de fluticasona**

El propionato de fluticasona está relacionado con la estructura del dipropionato de beclometasona y se diferencia de los preparados anteriores por su doble fluorinización en el anillo esteroideo (6 a y 9 a) y por una cadena lateral en posición 17 a. Aunque posee una menor hidrosolubilidad que la budesonida, tiene una elevada afinidad por el receptor glucocorticoide y supera la actividad tópica de los anteriores.

#### **1.4.2. Mecanismo de acción.-**

Los glucocorticoides actúan sobre la inmensa mayoría de las líneas celulares del organismo, como se demuestra por la presencia de un único receptor intracelular para esteroides que, con mayor o menor densidad, aparece en todos los tejidos. Son las células inmunocompetentes, principalmente linfocitos y las del sistema monocito-macrófago, sobre las que ejercen su acción de una forma más eficaz. Sin embargo, su actuación sobre los eosinófilos, las células epiteliales y las glándulas mucosas adquiere gran importancia en la terapia de las enfermedades inflamatorias bronquiales.<sup>30-34</sup>

El efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en el nivel broncopulmonar se consigue por varios mecanismos: a) inhiben la migración de las células inflamatorias, al reducir la producción de las citocinas y bloquear la formación de los leucotrienos y del factor de activación plaquetaria (PAF), que coordinan y hacen perdurar el mecanismo inflamatorio crónico; b) reducen la permeabilidad vascular y la exudación hacia las vías aéreas, por disminuir la producción de la enzima SONI, prostaglandinas vasoactivas (PGE2), tromboxano, leucotrienos (LTD4) y PAF; c) promueven la destrucción celular de eosinófilos y linfocitos inmaduros por un mecanismo de apoptosis, mediado por la producción de endonucleasas; d) actúan sobre las células del endotelio vascular de las vías aéreas y las glándulas secretoras de moco, y reducen la filtración plasmática endotelial, el volumen del esputo y su contenido en albúmina, y e) ejercen su acción sobre las células del músculo liso, modulan su contractilidad, al incrementar la densidad de b-adrenorreceptores e inhibir, por otra parte, sustancias con poder broncoconstrictor, como el leucotrieno D4 y el factor activador de plaquetas.<sup>30-34</sup>

#### **1.4.3. Farmacocinética.-**

Los glucocorticoides inhalados están diseñados para conseguir los mayores efectos locales en el nivel broncopulmonar y reducir al máximo la biodisponibilidad sistémica de la sustancia, así como sus efectos secundarios en el nivel general.

Se define como índice terapéutico la proporción entre la actividad tópica antiinflamatoria (efectos deseables) y las acciones adversas en el nivel sistémico. Este índice depende, fundamentalmente, de 3 factores para cada tipo de esteroide inhalado<sup>34</sup>.

**1. Potencia antiinflamatoria del medicamento:** La eficacia terapéutica local está influida por la absorción en la mucosa de la vía aérea y la afinidad del esteroide por el receptor, parámetros que son variables para cada tipo de

glucocorticoide inhalado. Con frecuencia se utiliza la prueba del blanqueo en la dermis como referencia de la potencia relativa.

*Potencia antiinflamatoria de los glucocorticoides inhalados más utilizados*

<i>Glucocorticoide inhalado</i>	<i>Potencia tópica relativa</i>
<b>Dipropionato de beclometasona</b>	0,6
<b>Budesonida</b>	1
<b>Propionato de fluticasona</b>	1

El dipropionato de beclometasona tiene menor hidrosolubilidad y afinidad por el receptor que la budesonida, pero se comporta como una prodroga de su primer metabolito (monopropionato de beclo-metasona). Éste se genera por hidrólisis en las vías aéreas y presenta una afinidad similar a la de la budesonida.

La budesonida es uno de los glucocorticoides con mayor hidrosolubilidad y alta afinidad por el receptor, supera a la hidrocortisona. Por su poder lipofílico presenta una lenta liberación y una prolongada estimulación de los receptores locales.

El propionato de fluticasona, el más reciente esteroide inhalado, supera en afinidad a la dexametasona, al monopro-pionato de beclometasona, al flunisolide y a la budesonida, y llega a duplicar en potencia antiinflamatoria al dipropionato de beclometasona.

**2. Porcentaje del fármaco que alcanza las vías aéreas:** Tras la inhalación se produce un depósito orofaríngeo de la sustancia (fracción oral), ya que sólo una parte de ella alcanza el aparato respiratorio (fracción pulmonar). Variables dependientes de la técnica y del tipo de dispositivo inhalatorio empleado (cámaras espaciadoras de gran volumen, dispensadores de polvo seco y nebulizadores) condicionan la proporción relativa de cada una de estas fracciones.



**3. Biodisponibilidad sistémica del preparado y actividad glucocorticoidea de sus metabolitos:** Después de la administración de un esteroide inhalado, una parte queda depositada en la orofaringe y pasa al tracto gastrointestinal después de su deglución. Esta fracción oral, absorbida a través del sistema porta, alcanza el hígado, en el que se produce su metabolización mediante una oxidación vía citocromo P-450 (metabolismo de "primer paso"). En el caso de la budesonida, el esteroide inhalado del que mejor se conocen sus pasos metabólicos, se generan unos productos con baja o nula actividad glucocorticoidea (16 b-hidroxiprednisolona y 6 a-hidroxibudesonida).

Los glucocorticoides inhalados de última generación, como la fluticasona y la budesonida, poseen un efecto metabólico elevado en el "primer paso", lo que ocasiona una bajísima biodisponibilidad oral <sup>35</sup>.

#### *Farmacocinética de los glucocorticoides inhalados*

<i>Glucocorticoide inhalado</i>	<i>Vida media(horas)</i>	<i>Aclaramiento (L/min)</i>	<i>Volumen de distribución (1kg)</i>	<i>Biodisponibilidad oral (%)</i>
<b>Budesonida</b>	2,8	1,4	4,3	11
<b>Propionato de fluticasona</b>	3,1	1,5	3,7	0
<b>Acetónido de triamcinolona</b>	1,5	0,8	2,1	-

La budesonida presenta un metabolismo hepático cercano a 90 %, con un aclaramiento que puede alcanzar 1,4 L/min, muy próximo al máximo aclaramiento del hígado (1,5 L/min). La fluticasona muestra en algunos

estudios un metabolismo hepático cercano a 100 % y una biodisponibilidad oral próxima a 0 <sup>36</sup>.

Por tanto, para los esteroides inhalados con elevada biotransformación hepática, el factor limitante de su primera metabolización es el propio flujo sanguíneo hepático. La metabolización del dipropionato de beclometasona es menos conocida. Se hidroliza de forma progresiva a monopropionato de beclometasona, metabolito activo, y al final a beclometasona, que es parcialmente inactiva <sup>36</sup>.

La fracción depositada en el pulmón se absorbe en su mayoría y se distribuye a través de la circulación sistémica. Un tercio llega al hígado, pero la mayor parte del esteroide puede evitar este paso y teóricamente actuar en el resto del organismo. En el caso de la budesonida se conoce que 73 % de la fracción pulmonar está disponible para el organismo <sup>16</sup>.

Se llegó a concluir que la biodisponibilidad sistémica de un esteroide inhalado es la suma de la fracción del fármaco deglutido que logra escapar del metabolismo hepático en el "primer paso" y de la fracción pulmonar distribuida por la circulación sistémica <sup>36</sup>.

Los efectos sistémicos atribuibles a la fracción ingerida pueden ser minimizados por 2 actuaciones:

- Eliminando la mayor parte de la fracción depositada en la orofaringe mediante enjuagues bucofaríngeos, que permiten expulsar luego este contenido. Cerca de 80 % de la dosis potencialmente deglutida puede eliminarse de esta forma. Sin embargo, si se utilizan glucocorticoides con una elevada actividad metabólica en el "primer paso", esta medida tiene poco impacto en la cantidad final biodisponible. Esto ocurre con la fluticasona (metabolizada en casi 100 %) y con la budesonida (metabolizada en 90 %). La medida es de mayor relevancia para los glucocorticoides con peor metabolización hepática, como sucede con el dipropionato de beclometasona <sup>36</sup>.

- Evitando el depósito del fármaco en la orofaringe, por lo que se recomienda utilizar espaciadores de gran volumen para los inhaladores presurizados o sistemas validados de inhalación de polvo seco. Se ha comprobado que al usar el dispensador turbuhaler para la budesonida, la deposición pulmonar del fármaco casi duplica la conseguida con el sistema tradicional de inhalador de dosis metrada. Además, la fracción oral disminuye de 11 a 6 % <sup>37</sup>.

#### **1.4.4. Interacciones medicamentosas.-**

La interacción farmacológica más conocida de los glucocorticoides inhalados es por la acción que son capaces de ejercer sobre los receptores b-adrenérgicos, y aumentan su densidad y eficacia <sup>38</sup>.

El gen del b2 adrenoceptor contiene como mínimo 3 elementos de respuesta a los glucocorticoides. El uso de esteroides inhalados produce un sinergismo de facilitación con los broncodilatadores tipo b-simpatomiméticos, al potenciar su respuesta broncodilatadora y evitar la taquifilaxia o la desensibilización tras exposiciones prolongadas. Posiblemente, la taquifilaxia es por causa de una reducción de receptores b, observada en los pacientes sometidos a tratamientos crónicos, que los glucocorticoides son capaces de restablecer <sup>39</sup>.

Las causas de resistencia a los esteroides inhalados en los pacientes asmáticos pueden ser varias: alteraciones estructurales en el receptor glucocorticoideo, anormalidad en el acoplamiento del receptor al ADN, interacción de la AP-1 con el receptor, presencia de anticuerpos antilipocortina 1 e inadecuada farmacocinética. En los últimos años se ha sospechado que una última causa podría ser un fenómeno de antagonismo con los agentes b2-adrenérgicos <sup>38</sup>.

Estudios “in vitro” han demostrado que la administración de altas dosis de salbutamol interfiere con los elementos de respuesta a los glucocorticoides, la inhiben de forma recíproca. Existe un antagonismo de los glucocorticoides sintéticos con la respuesta a los b2-adrenérgicos, lo que demuestra el bloqueo de la respuesta al salbutamol por la dexametasona.

#### **1.4.5. Indicaciones.-**

En la actualidad, el enfoque terapéutico del asma bronquial se dirige hacia el control del sustrato inflamatorio, presente en todas las modalidades y momentos evolutivos de la enfermedad asmática y que es el responsable del fenómeno de la hiperreactividad bronquial. La utilización de los glucocorticoides inhalados disminuye la morbilidad y mortalidad, y se considera como el primer y más eficaz nivel terapéutico en los diferentes consensos de recomendaciones para el control y el tratamiento de esta enfermedad <sup>40</sup>.

Se ha observado que el tratamiento con esteroides inhalados a largo plazo reduce, de forma uniforme, la inflamación de las vías aéreas, disminuye el número de células inflamatorias (eosinófilos, linfocitos y mastocitos) en la pared bronquial y, por último, produce un aumento de las células ciliadas y la normalización de la superficie epitelial. Todos estos cambios histológicos se relacionan con una mejoría de la función respiratoria (por ejemplo, del flujo pico) y de las pruebas de hiperreactividad bronquial <sup>31</sup>.

El objetivo del tratamiento del asma para los niños es lograr el control del asma mediante la optimización de la función pulmonar, reducción de días y los síntomas nocturnos, la reducción de las limitaciones en las actividades diarias, la necesidad de tratamiento analgésico y la reducción de las exacerbaciones de asma <sup>41</sup>. Sin embargo, especialmente en los niños, es de importancia para lograr el control tener un mínimo de efectos secundarios de la medicación.

## **1.5. ASMA BRONQUIAL**

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, en la cual diversas células y elementos celulares desempeñan un papel importante. La inflamación crónica induce a un aumento en hiperreactividad de la vía aérea que provoca los episodios recurrentes de sibilancias, disnea, dificultad respiratoria, y la tos, particularmente en la noche o temprano en la mañana. Estos episodios se asocian generalmente a una obstrucción extensa y variable del flujo aéreo pulmonar, que es a menudo reversible ya sea espontáneamente o con el tratamiento <sup>41</sup>.

El asma es un problema mundial que afecta a aproximadamente 300 millones de individuos <sup>41</sup>.

Las manifestaciones clínicas del asma pueden ser controladas con un tratamiento adecuado. Cuando el asma se controla no deben existir más que síntomas ocasionales, las exacerbaciones graves deben ser poco frecuentes

Debido a que no hay una definición clara del fenotipo del asma, los investigadores que estudian el desarrollo de esta compleja enfermedad se inclinan hacia las características que pueden ser medidas objetivamente, por ejemplo la atopia (manifestada por la presencia de pruebas cutáneas positivas o la reacción clínica a los alérgenos ambientales más comunes), hiperreactividad de la vía aérea (la tendencia de vías aéreas a estrecharse excesivamente en respuesta a los disparadores que tienen poco o ningún efecto en individuos normales), y otras medidas de sensibilización alérgica. Aunque la asociación entre el asma y la atopia está bien establecida, la relación exacta entre estas dos condiciones no ha sido claramente y comprensiblemente definida

Actualmente, existen buenas evidencias de que las manifestaciones clínicas del asma, los trastornos durante el sueño, las limitaciones de la actividad diaria y el uso de terapia de rescate pueden ser controladas con el tratamiento apropiado.

Cuando el asma es controlada, debe haber recurrencia mínima de síntomas y las exacerbaciones graves deben ser poco frecuentes <sup>41</sup>.

Los glucocorticosteroides inhalados son los controladores más efectivos actualmente disponibles <sup>41</sup>.

### **1.5.1. Factores de riesgo.-**

#### **Factores del huésped.-**

**Genéticos.-** (existen genes que predisponen a la atopia, genes que predisponen a la hiperreactividad de la vía aérea) El sexo masculino es un factor de riesgo para tener asma en la infancia. Antes de los 14 años de edad, la prevalencia del asma es casi dos veces mayor en niños que en niñas <sup>42</sup>. Cuando los niños van creciendo la diferencia entre los sexos se hace menor, y en la edad adulta la prevalencia del asma es mayor en mujeres que en hombres. Las razones de esta diferencia en la relación de los sexos no están claras.

La obesidad también se considera factor de riesgo.

#### **Factores ambientales.-**

Alergenos intradomiciliarios (ácaros, animales domésticos, [perros, gatos, ratones], alergen de la cucaracha, hongos, Levadura.

Alergenos extradomiciliarios (pólenes, hongos, levaduras. infecciones (predominantemente virales) sensibilizantes ocupacionales, humo del tabaco, contaminación ambiental (Intra o extradomiciliaria), dieta <sup>42</sup>.

### 1.5.2. Clasificación.-

Clasificación* del asma en el niño <sup>165</sup>	
Episódica ocasional	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Episodios de pocas horas o días de duración &lt; de una vez cada 10-12/semanas</li> <li>– Máximo 4-5 crisis al año</li> <li>– Asintomático en la intercrisis con buena tolerancia al ejercicio</li> </ul> <p><b>Exploración funcional respiratoria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Normal en las intercrisis (FEV1&gt;80%, variabilidad PEF&lt;20%)</li> </ul>
Episódica frecuente	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Episodios &lt; de una vez cada 5-6 semanas (máximo 6-8 crisis/año)</li> <li>– Sibilancias a esfuerzos intensos</li> <li>– Intercrisis asintomáticas</li> </ul> <p><b>Exploración funcional respiratoria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Normal en las intercrisis (FEV1&gt;80%, variabilidad PEF&lt;20%)</li> </ul>
Persistente moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Episodios &gt; de una vez cada 4-5 semanas</li> <li>– Síntomas leves en las intercrisis</li> <li>– Sibilancias a esfuerzos moderados</li> <li>– Síntomas nocturnos ≤ 2 veces por semana</li> <li>– Necesidad de β<sub>2</sub>-agonistas ≤ 3 veces por semana</li> </ul> <p><b>Exploración funcional respiratoria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– FEV1 entre el 70% y el 80% del valor predicho</li> <li>– Variabilidad del PEF entre el 20-30%</li> </ul>
Persistente grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Episodios frecuentes</li> <li>– Síntomas en las intercrisis</li> <li>– Requerimientos de β<sub>2</sub>-agonistas &gt; 3 veces por semana</li> <li>– Síntomas nocturnos &gt; 2 veces por semana</li> <li>– Sibilancias a esfuerzos mínimos</li> </ul> <p><b>Exploración funcional en la intercrisis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– FEV1 &lt; 70 % de su valor predicho</li> <li>– Variabilidad del PEF &gt; 30%</li> </ul>

\*En menores de 6 años no es preciso valorar la función pulmonar a efectos de clasificación. En el lactante, las intercrisis se valorarán por su repercusión en su actividad normal diaria (llanto, risa, juego y alimentación).

Fuente:.. Busquets RM et al. Consensus statement on the management of paediatric asthma.

Consensus on the treatment of asthma in pediatrics. An Pediatr (Barc) 2007; 67: 253 – 273.

### 1.5.3. Tratamiento de mantenimiento

Gravedad del asma	Control de base de la enfermedad		Alivio síntomas
	Elección	Alternativa	AA-β <sub>2</sub> -AC a demanda
Episódica ocasional	No precisa	No precisa	
Episódica frecuente IPA -	Habitualmente no precisa	Valorar respuesta: - ARLT - GCI dosis bajas	
IPA +	GCI dosis bajas	ARLT	
Persistente moderada <i>Antes dar este paso es preciso replantearse el diagnóstico y la adecuada administración del tratamiento.</i>	GCI dosis medias	GCI dosis medias + ARLT	
Persistente grave	GCI dosis altas <i>Se puede considerar una o varias:</i> - Añadir ARLT - Añadir AA-β <sub>2</sub> -AL - Añadir GC oral		

AA-β<sub>2</sub>-AL: Agonista adrenérgico β<sub>2</sub> de larga duración.  
ARLT: Antagonista de los receptores de los leucotrienos.  
GC: Glucocorticoide.  
GCI: Glucocorticoide inhalado.

**Fuente:** Busquets RM et al. Consensus statement on the management of paediatric asthma. Consensus on the treatment of asthma in pediatrics. An Pediatr (Barc) 2007; 67: 253 – 273.

### Control de los síntomas

		Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
	Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria.	1	Sin medicación de control	Broncodilatadores de acción rápida a demanda
		2	GCI dosis bajas ó ARLT	
		3	GCI dosis medias ó GCI dosis baja + ARLT	
		4	GCI dosis medias + ARLT	
		5	GCI dosis medias + ARLT Si no control añadir: AA-β <sub>2</sub> -AL*	
		6	GC oral	

\* Los AA-β<sub>2</sub>-AL no están indicados por ficha técnica por debajo de los 4 años de edad.  
AA-β<sub>2</sub>-AL: Agonista adrenérgico β<sub>2</sub> de larga duración.  
ARLT: Antagonista de los receptores de los leucotrienos.  
GC: Glucocorticoide.  
GCI: Glucocorticoide inhalado.



#### 1.5.4. Dosificación y seguimiento

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) recomienda dosis bajas de corticoides inhalados como tratamiento (de bajo a mediana dosis de 100-200 mg de beclometasona dipropionato (BDP), equivalente dos veces al día o 125 – 250ug de Fluticasona dos veces al día), cuando los síntomas requieran un B2 de corta duración más de una vez por semana (pero no a diario), y es la terapia inicial junto con varias terapias adyuvantes para el asma grave <sup>43</sup>.

En los niños de 5 años y menores con asma el tratamiento con los glucocorticosteroides inhalados ha demostrado generalmente efectos clínicos similares a los niños mayores, pero esas relaciones a la respuesta de la dosis han sido menos estudiadas. La respuesta clínica puede diferir de un inhalador a otro y puede relacionarse con la capacidad del niño de utilizar el inhalador correctamente. Con el uso de un dispositivo para inhalar, dosis diarias < 400 mg de budesonide resultan en efectos muy parecidos <sup>42</sup>. El uso de glucocorticoides inhalados no induce remisión del asma y esta puede retornar cuando el tratamiento es parado en la mayoría de pacientes.

En los niños mayores de 5 años los estudios de la dosis-respuesta y otros tipo de estudios en niños demuestran marcadas y rápidas mejoras clínicas en síntomas y la función pulmonar con dosis bajas de glucocorticosteroides inhalados (e.g., 100 - 200 mg budesonide diarios ) <sup>43</sup> y la enfermedad leve es bien controlada en tales dosis en la mayoría de los pacientes. Algunos pacientes requieren dosis más altas (400 mg/day) para alcanzar el control óptimo del asma y la protección eficaz contra el asma inducida por el ejercicio. Solamente una minoría de pacientes requieren el tratamiento con altas dosis glucocorticosteroides inhalado <sup>42</sup>.

<b>Dosis equivalentes de Glucocorticoesteroides inhalados en niños. †</b>			
<b>Medicamento</b>	<b>Dosis baja diaria (µg)</b>	<b>Dosis Media diaria (µg)</b>	<b>Dosis Alta diaria (µg)</b>
<b>Dipropionato de Beclometasona</b>	100 – 200	> 200 – 400	> 400
<b>Budesonide</b>	100 – 200	> 200 – 400	> 400
<b>Budesonide Neb inhalacion suspensión</b>	250 – 500	>500 – 1000	>1000
<b>Ciclesonide</b>	80 – 160	>160 – 320	> 320
<b>Flunisolide</b>	500 – 750	>750 – 1250	> 1250
<b>Fluticasona</b>	100 – 200	>200 – 500	> 500
<b>Furoato de Mometasona</b>	100 – 200	>200 – 400	> 400
<b>Acetonide de Triamcinolona</b>	400 – 800	> 800 – 1200	> 1200
† Comparación basada en datos de eficacia.			

El control de los síntomas y la mejoría en la función pulmonar ocurren rápidamente (después de 1 a 2 semanas), aunque un tratamiento más largo (meses) y a veces dosis más altas se puede requerir para alcanzar la máxima mejoría en la hiperreactividad de la vía aérea <sup>41</sup>. Cuando el tratamiento con glucocorticosteroides es discontinuado, el control del asma se deteriora en semanas o meses <sup>41</sup>.

En la práctica clínica habitual, en casos de asma moderada o grave suele comenzarse con dosis altas, hasta conseguir el control clínico-funcional, para luego reducir gradualmente la dosis hasta el nivel mínimo de glucocorticoides capaz de mantener la situación funcional óptima alcanzada. La mejoría en las pruebas de la función pulmonar, así como el control de la hiperreactividad bronquial, se consiguen en los 3 primeros meses de terapia, aunque el máximo efecto puede alcanzarse al año de su inicio. A partir del segundo o tercer mes es posible disminuir la dosis de mantenimiento en la mayoría de los casos. Se ha logrado reducir hasta un 50 % la dosis de inicio cuando se cambia de un inhalador convencional a uno de polvo seco. En la mayoría de los pacientes, la retirada de los esteroides inhalados conduce a la reaparición de los síntomas y a los niveles de hiperreactividad bronquial pretratamiento, en el plazo de unos

meses. El efecto beneficioso se mantiene durante más tiempo y no recae un pequeño porcentaje de enfermos (30 %), cuando el tratamiento esteroideo se ha continuado por más de 1 año <sup>43</sup>.

#### **1.5.5. Efectos secundarios**

La mayoría de estudios que evaluaban los efectos sistémicos de glucocorticosteroides inhalados han sido hechos en niños mayores de 5 años<sup>41</sup>.

#### **Crecimiento.-**

Al determinar los efectos de glucocorticosteroides inhalados sobre el crecimiento en niños con asma, es importante considerar factores potenciales de confusión. Por ejemplo, muchos niños con asma recibiendo glucocorticoides inhalados experimentan una reducción en la velocidad del crecimiento hacia el final de la primera década de la vida <sup>32</sup>. Esta reducción en la velocidad de crecimiento continúa en los mediados de adolescencias y es asociada al retraso en el inicio de la pubertad. La desaceleración pre-puberal de la velocidad del crecimiento se asemeja al retraso del crecimiento. Otro factor de confusión es el uso intermitente de corticoides oral <sup>44</sup>.

Sin embargo, el retraso en el crecimiento puberal también se asocia al retraso en la maduración esquelética de modo que la edad ósea del niño corresponde a su altura. En última instancia, la altura del adulto no disminuye, aunque se alcanza más tarde de la edad normal. El uso de 400mg de budesonida inhalado o equivalente diario para controlar el asma tiene menor impacto en el crecimiento que aquella dada por estado socioeconómico <sup>32</sup>. En un estudio de 1041 niños tratados con budesonida, nedocromil o placebo, se observó un retraso en la velocidad de crecimiento en el grupo de budesonida en el primer año, pero las velocidades de crecimiento se igualaron al final del estudio <sup>44</sup>.

En resumen, el asma no controlada o grave afecta al crecimiento y altura final del adulto. Ningún estudio controlado a largo plazo han reportado ningún efecto adverso clínicamente o estadísticamente significativo sobre el crecimiento utilizando 100a 200 µg por día del glucocorticoesteroide inhalado. El retraso del crecimiento se puede observar en todos los pacientes que reciben dosis altas de glucocorticoesteroides inhalados<sup>41</sup>.

El retraso del crecimiento en estudios a corto y mediano plazo es dosis dependiente. Diferencias importantes de crecimiento retardado parecen existir entre los efectos secundarios de diversos glucocorticoesteroides inhalados y los inhaladores. Diversos grupos de edad parecen diferir en su susceptibilidad a los efectos de crecimiento retardado por los glucocorticoesteroides inhalados; los niños de edad 4 a 10 son más susceptibles que los adolescentes. El cambio en la velocidad del crecimiento inducido por glucocorticoesteroides durante el primer año de tratamiento parece ser temporal.

Muchos estudios han encontrado que la talla adulta de los pacientes con asma es normal.<sup>44</sup>

**Huesos.-** Los potenciales efectos adversos clínicos relevantes de glucocorticoesteroides inhalados en los huesos de los niños son osteoporosis y fracturas. Varios estudios epidemiológicos longitudinales y de control cruzado han determinado los efectos del tratamiento con glucocorticoesteroides inhalado a largo plazo. Hasta la fecha, ningún estudio ha reportado un aumento estadísticamente significativo del riesgo de fracturas en niños usando glucocorticoesteroides inhalados<sup>44</sup>. El uso oral o sistémico del glucocorticoesteroide aumenta el riesgo de fractura. El riesgo de fractura aumenta con el número de tratamientos, con un incremento del 32% en cuatro cursos sistémicos, pero los glucocorticoesteroides inhalados reducen la necesidad de tales métodos. Estudios longitudinales controlados de 2 - 5 años de duración y varios estudios transversales no encontraron ningún efecto nocivo en el tratamiento inhalado con glucocorticoesteroide en la densidad del mineral del hueso. Ningún estudio prospectivo ha seguido a niños con tratamiento inhalado de glucocorticoesteroide hasta que se ha alcanzado el pico de la densidad mineral del hueso máximo (peak bone mineral density).

**Eje Hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA).-** Aunque existen diferencias entre varios glucocorticosteroides inhalados y dispositivos para inhalar, el tratamiento con dosis de glucocorticosteroides de menos de 200 mg de budesonida o dosis equivalente diaria no se asocia normalmente a ninguna supresión significativa del eje de HPA en niños<sup>33</sup>. Varios estudios en niños han mostrado un efecto dosis dependiente en el eje HPA<sup>44</sup>.

Con dosis más altas, se pueden detectar pequeños cambios (con métodos sensibles) en la función del eje de HPA<sup>35</sup>. La importancia clínica de estos resultados es desconocida puesto que no ha habido informes de la crisis suprarrenal en ensayos clínicos de glucocorticosteroides inhalados en niños. Sin embargo, la crisis suprarrenal se ha reportado en los niños tratados con dosis altas excesivas de glucocorticosteroides inhalados<sup>33, 35</sup>.

**Cataratas.-** Los glucocorticosteroides inhalados no se han asociado a un aumento en el desarrollo de cataratas en niños<sup>44</sup>. En un estudio transversal en pacientes de 5-25 años en tratamiento con budesonida 200mcg, de alrededor de 10 años, no se encontraron cataratas en el examen con lámpara de hendidura<sup>45</sup>.

**Efectos del Sistema Nervioso Central.-** Aunque los casos aislados han sugerido que el comportamiento hiperactivo, agresividad, insomnio, inhibido comportamiento, y trastornos en la concentración se puede ver con el tratamiento de glucocorticosteroides inhalado, no se ha encontrado ningún aumento en tales efectos en dos grandes ensayos de 10 años de tratamiento con el uso de budesonida inhalado<sup>32</sup>.

**Candidiasis oral, ronquera, y contusión.-** La presencia de aftas es un efecto secundario que parece estar relacionado con el uso concomitante de glucocorticosteroides inhalados o sistémicos. Los efectos secundarios parecen depender del uso concomitante de antibióticos, dosis diarias elevadas, frecuencia de la dosis, y dispositivo del inhalador.

Los espaciadores reducen la incidencia de la candidiasis oral<sup>37</sup>. El enjuague bucal es beneficioso<sup>37</sup>. La presencia de disfonía, u otros cambios sensibles de la voz durante el tratamiento con budesonida son similares al placebo<sup>39</sup>.

Si los hematomas por contusiones son frecuentes en pacientes ancianos, no se ha informado de estos problemas en niños<sup>44</sup>.

**Efectos Secundarios Dentales.-** El tratamiento inhalado con glucocorticosteroides no se asocia a la incidencia creciente de la caries. Sin embargo, el nivel creciente de la erosión dental reportado en niños con asma se puede asociar a una reducción en el pH oral que puede resultar de la inhalación de  $\beta$ 2-agonistas <sup>39</sup>.

**Otros Efectos Secundarios Locales.-** El uso crónico de glucocorticosteroides inhalados no se asocia a una incidencia creciente de infecciones en el tracto de la zona respiratoria baja, incluyendo tuberculosis <sup>42</sup>.

## **1.6. EFECTOS EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA**

Cuando se indica la administración de glucocorticoides por vía sistémica (oral o parenteral) son conocidos los numerosos efectos secundarios que pueden provocar en el paciente.

Los glucocorticoides afectan a la biología ósea tanto por sus efectos directos sobre las células óseas como por sus influencias indirectas sobre las hormonas que regulan a dichas células y al metabolismo del calcio y el fósforo. Bajo la acción de los glucocorticoides, la formación de hueso disminuye debido a la menor proliferación de los precursores osteoblásticos y a la reducción de la actividad de síntesis de los osteoblastos ya existentes. La supresión de la secreción de adrenocorticotropina (ACTH) reduce la producción adrenal de esteroides sexuales y contribuye a la menor actividad anabólica<sup>46</sup>.

Por su parte, la resorción ósea aumenta debido al incremento de la actividad osteoclástica, e indirectamente, debido a la mayor secreción de hormona paratiroidea, a la reducción de la secreción de calcitonina y a la disminución de la absorción intestinal y de la reabsorción renal de calcio y fósforo<sup>25</sup>.

Sin embargo, cuando se elige, para el tratamiento de determinadas patologías, su aplicación tópica, se suele considerar que la mayoría de esos efectos no se presentan o lo hacen con muy poca intensidad

Así sucede con la administración de glucocorticoides por vía inhalatoria para el tratamiento del asma. Incluso, la literatura que la industria farmacéutica incluye con estos preparados cuando se ponen a la venta presta poca atención a algunos efectos secundarios que se mencionan de forma destacada en los preparados previstos para administrar por vía sistémica.

Cuando se utiliza la vía inhalatoria, sólo se consigue el depósito pulmonar de, aproximadamente, el 20% de la dosis de GC utilizada. Del 80% restante, una parte variable se deglute existiendo, en cualquier caso, disponibilidad sistémica de una fracción del fármaco. Aunque los estudios al respecto son contradictorios, con el paso del tiempo se van acumulando evidencias que permiten afirmar que los GCI pueden no ser inocuos, y que algunos de los efectos secundarios atribuidos tradicionalmente<sup>32</sup>.

Aún no está claro si el uso prolongado de esteroides inhalados tiene efectos negativos sobre el crecimiento y la densidad mineral ósea y aún existen controversias y preocupación acerca de su seguridad<sup>44</sup>.

Los glucocorticoides inhalados se recomiendan actualmente como tratamiento crónico de primera línea del asma bronquial moderada a grave y sin duda han contribuido a reducir los problemas del tratamiento con corticoides sistémicos, pero ello no implica que carezcan por completo de impacto sobre el hueso<sup>41</sup>.

La beclometasona, budesonida, flunisolida, fluticasona y triamcinolona poseen una elevada potencia farmacológica, y sólo cerca de 10% de la dosis inhalada alcanza el pulmón; la mayor parte es deglutida y absorbida en el tracto digestivo. Aunque la budesonida y la flunisolida sufren una alta extracción y metabolización hepática, y la fluticasona presenta baja biodisponibilidad por vía oral, una fracción significativa de la dosis puede alcanzar la circulación sistémica. Existen pruebas de que los glucocorticoides inhalados afectan al eje hipotalámico-hipofisario-adrenal tanto en adultos como en niños. Existen varias revisiones sobre los efectos adversos sistémicos de los glucocorticoides inhalados <sup>41</sup>.

En pacientes asmáticos, el tratamiento crónico con glucocorticoides orales reduce la densidad mineral ósea e incrementa la prevalencia de fracturas. Los efectos de los glucocorticoides orales sobre el metabolismo óseo son independientes de su efectividad en el tratamiento del asma. Hay numerosas publicaciones sobre diferentes efectos secundarios de los esteroides inhalados con diferente dosificación y duración, la mayoría de ellos centrados en el crecimiento lineal, sobre todo, la supresión suprarrenal y la densidad ósea. Los resultados sobre estos efectos secundarios durante la terapia con corticosteroides son contradictorios <sup>47</sup>.

Varios estudios han reportado pobre correlación entre la inducción de corticosteroides y cambios a corto plazo en el rango de crecimiento. Por otro lado, sí se ha informado sobre un crecimiento normal en niños que reciben terapia con corticoides inhalados. Los informes sobre los efectos de la ICS en la densidad mineral ósea han sido motivo de controversia, algunos muestran una reducción en la densidad mineral ósea en relación con el tratamiento con corticoides inhalados, mientras que otros no <sup>44</sup>.

#### **1.6.1. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

La estimación de los efectos de los GCI sobre el tejido óseo se ha realizado mayormente mediante dos modalidades mutuamente complementarias. La más directa es la determinación de la densidad y el contenido mineral del hueso,



generalmente mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) o tomografía computadorizada cuantitativa. Ambas técnicas son aceptablemente precisas y reproducibles. Los datos densitométricos son obviamente importantes, dado que la densidad mineral ósea es el principal determinante del riesgo de fracturas.<sup>48</sup> Sin embargo, las modificaciones de la densidad mineral ósea son relativamente lentas. Por esta razón, se emplea asimismo una variedad de análisis bioquímicos que, en principio, permiten detectar precozmente cambios sutiles del metabolismo óseo<sup>49</sup>.

Los denominados marcadores óseos son básicamente moléculas cuya concentración en suero u orina guarda relación con la velocidad de formación o de resorción de la matriz extracelular. La excreción urinaria de calcio e hidroxiprolina son indicadores poco sensibles de la resorción ósea que se han utilizado en los estudios más antiguos<sup>49</sup>. Se requiere cautela al interpretar los resultados de estudios basados en estas determinaciones bioquímicas, en particular cuando los marcadores de formación y de resorción varían en el mismo sentido. Por ejemplo, un aumento simultáneo de ambos tipos de marcadores refleja una mayor velocidad de recambio pero, por sí mismo, no permite anticipar el efecto sobre la masa ósea.

Un factor de confusión importante en los estudios clínicos es el tratamiento previo con corticosteroides orales o la necesidad de emplear tratamientos breves con corticosteroides orales para controlar la sintomatología. Algunos estudios acerca del efecto de los glucocorticoides inhalados sobre el hueso tienen características que dificultan su interpretación, como la administración previa o simultánea de glucocorticoides orales y muestras relativamente pequeñas y no siempre homogéneas. Además, su duración ha sido en la mayoría de los casos breve a intermedia. Hacen faltar más estudios longitudinales a largo plazo y con gran número de pacientes, los cuales presentan obvias dificultades para su realización<sup>44</sup>.

De todos modos, los datos disponibles indican que los glucocorticoides inhalados tienen mucha menor acción sobre el hueso que dosis de

glucocorticoides orales que producen el mismo efecto terapéutico; no obstante, dicha acción puede ser significativa, en particular con dosis altas<sup>44</sup>.

Entre los glucocorticoides inhalados la beclometasona parece ser la que tiene mayor impacto sobre el hueso, seguida de la budesonida y la fluticasona<sup>47</sup>. Los pacientes que requieren altas dosis de glucocorticoides inhalados deben ser evaluados en cuanto a su estado mineral.

Los nuevos marcadores pueden tener un papel modesto en la evaluación del efecto sobre el metabolismo óseo, solo como indicadores que no sustituyen la determinación de la densidad mineral, y, en niños, la velocidad de crecimiento y la talla final<sup>44</sup>. Debido a que los glucocorticoides inhalados pueden reducir el recambio óseo sin afectar a la mineralización si las velocidades de formación y de resorción continúan acopladas, al emplear marcadores es necesario determinar al menos uno de formación y otro de resorción. A diferencia de lo que ocurre en adultos, en la población pediátrica la osteocalcina no es un buen indicador<sup>49</sup>.

La dosis diaria de glucocorticoides inhalados podría ser más importante que la dosis total acumulada o la duración del tratamiento como determinante de los efectos adversos sobre el hueso. Existe consenso de que se pueden administrar sin serio riesgo dosis diarias de beclometasona y budesonida de hasta 400 µg en niños y de hasta 1 600 µg en adultos, y de fluticasona de hasta 200 y 500 µg, respectivamente

El retraso en el crecimiento y los trastornos en la mineralización ósea pueden pasar desapercibidos si no se sospechan, porque no se conoce que es posible su presentación durante la utilización de un fármaco. La talla baja sólo puede ser evitada detectando el retraso del crecimiento durante la infancia y tomando, entonces, las medidas adecuadas para su corrección. Los trastornos en el metabolismo calcio/fósforo y en la mineralización ósea pueden originarse en procesos o actuaciones que tienen lugar durante los primeros años de la vida, pero no manifestarse clínicamente hasta edades avanzadas (osteoporosis).

## **A. ANÁLISIS DENSITOMÉTRICO DEL TEJIDO ÓSEO MEDIANTE ULTRASONIDO**

La medición de la densidad ósea con ultrasonido se lleva a cabo mediante la medición de la velocidad de transmisión en el tejido óseo, por medio de una señal de ultrasonido con una onda sonora emisora y otra receptora.

Las técnicas por ultrasonidos cuantitativas se utilizan como métodos alternativos, libres de radiaciones ionizantes para el establecimiento, no invasivo de un estado osteoporótico.

El principio básico de las mediciones por ultrasonidos es cuantificar la velocidad (SOS= velocidad de los ultrasonidos) a la cual se propaga en el hueso o la extensión de su atenuación (BUA= atenuación ultrasónica de banda ancha) a través del mismo. Dichas mediciones están determinadas por la densidad ósea y se correlacionan con las propiedades mecánicas del hueso. La absorciometría por ultrasonido de banda ancha refleja las características anisotrópicas del hueso trabecular. La asociación entre la BUA y el alineamiento trabecular indican que las señales dependen de la orientación. Esta asociación es independiente de la densidad ósea.

La velocidad de propagación de la onda de ultrasonido a través del hueso (SOS) se determina dividiendo la distancia atravesada (diámetro óseo o largo) entre el tiempo de tránsito. La velocidad resultante es expresada en metros por segundo y depende tanto de las propiedades mecánicas del medio (hueso), como del modo de propagación. Las ondas longitudinales son la manera en que comúnmente se propaga el ultrasonido a través de los tejidos. La naturaleza compleja del tejido óseo, hace difícil tener un modelo de relación entre las propiedades mecánicas del hueso y el SOS. Sin embargo, se pueden relacionar mediante la siguiente ecuación:  $SOS = (E/\rho)^{1/2}$ . Donde E es el módulo de elasticidad (una medida de la resistencia a la deformación) y  $\rho$  es la densidad física del hueso

Se han desarrollado diversos dispositivos ultrasónicos, la mayoría de ellos se utilizan para estudio del esqueleto apendicular y miden casi exclusivamente el hueso trabecular. El equipo consta de un emisor y un receptor transductores a cada lado del hueso que se desea estudiar (el más frecuente el calcáneo) que se encuentra sumergido en agua. Las precisiones de las mediciones varían con la instrumentación utilizada y el lugar de la medición.

## **B. MEDICIÓN DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA MEDIANTE DXA**

Los sistemas DXA pueden utilizarse para determinar el contenido mineral óseo de la columna, la cadera, el antebrazo y el cuerpo total. La mayoría de los investigadores han llevado a cabo evaluaciones del contenido mineral óseo por absorciometría dual de rayos X de la columna y cadera en una proyección antero-posterior. En la columna estas mediciones antero posteriores son practicadas típicamente desde L1 a L4, evaluando cada nivel vertebral separadamente.

El DXA AP es fácilmente disponible para una utilización clínica amplia. La mayor velocidad de scan representa una ventaja principal, los errores como resultado del movimiento del paciente se reducen, y se consigue una mejor utilización del equipo, con lo que se reducen los costes del examen.

La DXA utiliza rayos X de dos niveles energéticos diferentes, 70 kv pico y 140 kv pico, para representar y medir el contenido mineral óseo del área corporal designada.

Los tejidos blandos que están contenidos dentro del área de interés se sustraen y sólo los huesos son representados y medidos.

## **2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

1. Valorar los posibles cambios de la masa ósea en niños diagnosticados de asma bronquial con tratamiento prolongado de corticoide inhalado.
2. Valorar la influencia del uso prolongado de corticoides inhalados en el crecimiento en niños con asma bronquial.
3. Valorar la influencia del uso prolongado de corticoides inhalados en el peso en niños con asma bronquial.
4. Comparar si existe diferencias en el crecimiento en niños diagnosticados de asma bronquial con tratamiento inhalado prolongado de budesonida vs fluticasona.
5. Comparar si existe diferencias entre la medición de la densidad ósea por ultrasonido vs DXA en niños diagnosticados de asma bronquial con tratamiento prolongado de corticoide inhalado.

### **3. HIPOTESIS**

- La utilización prolongada de dosis leves a moderadas de corticoides inhalados en pacientes asmáticos no influye en la disminución de la masa ósea de los niños.
- El crecimiento de los niños asmáticos no se ve alterado con el uso prolongado de corticoides inhalados.
- Los valores de la medición de la masa ósea por ultrasonido son muy similares a los valores medidos por DXA.

## **4. MATERIAL Y METODOS**

### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Se realizó un estudio descriptivo-analítico de tipo transversal en niños con diagnóstico de asma bronquial en tratamiento prolongado de corticoides inhalados que acudieron a consulta en el Hospital Miguel Servet entre Noviembre del 2011 y Junio del 2012.

### **4.2. POBLACIÓN ESTUDIADA:**

Nuestra muestra se compone de 36 niños (28 varones y 8 mujeres) en seguimiento en la consulta de Alergología Pediátrica y Neumología pediátrica del Hospital Miguel Servet de Zaragoza entre Noviembre del 2011 y Junio del 2012.

El número de pacientes incluido en el estudio viene determinado por el número de pacientes que acudieron a la consulta de Alergología y Neumología Pediátrica entre el periodo de Noviembre 2011 hasta Junio del 2012.

#### **Criterios de inclusión:**

1. Edades comprendidas entre 2 y 15 años
2. Diagnósticos de asma bronquial, asma alérgico, síndrome de obstrucción bronquial, de intensidad leve a moderada,
3. Uso continuo de corticoides inhalados superior a 6 meses, asociados o no a corticoides orales.

#### **Criterios de exclusión:**

1. Niños menores de 2 años.
2. Presencia de patología crónica de base asociada, que pueda alterar los resultados.

Se revisaron las historias constatando:

- 1) Día de inicio de corticoides inhalados
- 2) Tipo de corticoide
- 3) Duración del tratamiento
- 4) Frecuencia de uso de corticoides en el año
- 5) Dosis recibidas previamente
- 6) Talla
- 7) Peso
- 8) Edad
- 9) IMC
- 10) Estadío puberal.

Posteriormente, a todos ellos se les valoró la medición de la densidad ósea utilizando los métodos de ultrasonido y posteriormente DEXA lumbar; todo ello con el consentimiento de la familia y aprobado por la Comisión de Investigación del hospital.

#### **4.3. POBLACIÓN CONTROL:**

Para poder comparar los resultados obtenidos de nuestra población de pacientes asmáticos, en cuanto a medidas antropométricas, se seleccionó una población control que son datos de niños sanos entre los 2 años hasta los 14 años de edad sin ninguna patología de la fundación Andrea Prader de Zaragoza.

Se cuantificó la talla, peso e índice de masa corporal de nuestra muestra en percentiles según las gráficas del Estudio Longitudinal Español (Crecimiento y Desarrollo normales) editado por la Fundación Andrea Prader de Aragón en el año 2005, para la comparación.<sup>50</sup>



#### **4.4. VARIABLES RECOGIDAS DEL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES:**

Para evaluar y conocer datos sobre las variables a estudiar del tratamiento con glucocorticoides en niños asmáticos se han revisado las historias clínicas de la Consulta de Alergología y Neumología de los pacientes seleccionados según los criterios de inclusión. Estas historias constan de un formulario que se les realiza en la primera visita en la que se recogen además de las características del asma, los antecedentes personales y familiares de los niños así como las pruebas complementarias realizadas, además hojas de evolución en las que quedan reflejadas todas las visitas a las que acude el niño para evaluar el grado de control de la enfermedad, cambios en el tratamiento de la misma así como las pruebas realizadas si han precisado.

Para la recogida de datos se utilizó una encuesta donde constan los datos de registro personal del paciente (Nombre, edad, número de historia clínica, fecha de nacimiento, fecha de consulta. Asimismo se especificaron datos como: Edad del inicio del tratamiento con corticoides, duración aproximada del tratamiento con aquellos, dosis aproximada de uso de corticoide, frecuencia de su dosis al año, nombre del o de los corticoides que utiliza o ha utilizado.

Se clasificaron a los corticoides utilizados en 3 grupos.

1er grupo: Budesonida

2do grupo: Fluticasona

3er grupo: Corticoides inhalados más corticoides orales intermitentes.

La dosis diaria aproximada se clasificó en baja, media y alta según la clasificación de dosis de corticoides inhalados de La Iniciativa Global para el Asma (GINA) 2011.

Posteriormente, se recogieron datos antropométricos (talla, edad, cálculo del índice de masa corporal) y estadio puberal de Tanner.

#### **4.5. MEDICIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA DEL TEJIDO ÓSEO MEDIANTE ULTRASONIDO**

Se realizó la medición de los 36 niños en la metáfisis distal de la primera falange de los cuatro últimos dedos de la mano no dominante mediante el equipo DBM Bone Profiler Sony 1200.

De los resultados se obtuvo como variables la velocidad de transmisión (AD-SoS), el Z-score de acuerdo a los valores de referencia para el peso, edad y talla y el Z-score calculado para los estadios Tanner.

#### **4.6. MEDICIÓN DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA MEDIANTE DXA**

Se realizó la medición de la densidad ósea de 31 niños en la columna lumbar. Se utilizó el equipo Lunar DPX de General Electric. Las mediciones de la columna en antero posterior se generan con una dosis de radiación de aproximadamente 2 a 3 mrem. El tiempo de examen tuvo una duración aproximada de 5 a 15 minutos.

Cuatro niños de 2, 6 y 9 años de edad no pudieron acudir a la cita por motivos personales y otra niña de 4 años de edad no colaboró en la realización de la prueba y por lo tanto no se les pudo realizar el estudio.

Todos los 31 niños restantes acudieron a la cita especificada para la realización de la prueba. A 2 niños de 4 años de edad no se les pudo medir el Z-score ya que no existían datos de referencia para su edad.

Los datos se generaron mediante el Software Encore 2010. Encore Version 13.31. Los resultados de las mediciones se ofrecieron en valores absolutos y relativos una vez que se compararon con los valores de referencia (USA Combined NHANES/Lunar). En los resultados absolutos, el contenido mineral CMO o masa ósea se ofrece en gramos equivalentes de hidroxapatita. La puntuación T supone la comparación de la medición obtenida respecto al valor medio de mayor madurez del esqueleto (pico de masa ósea). Los valores de la

población de referencia muestran una dispersión natural, de la que toma su magnitud mediante la determinación de la desviación estándar (DE). La puntuación T es la diferencia en número de DE con respecto al valor pico de la masa ósea. La puntuación Z (Z-score o índice Z) es la comparación con respecto al valor medio de la población de similar sexo y edad del paciente. Una puntuación de Z-score según la clasificación de la OMS por debajo de  $-1$  indica osteopenia y por debajo de  $-2,5$  indica osteoporosis.

#### **4.7. ANÁLISIS DE DATOS**

##### **Análisis descriptivo:**

En el análisis descriptivo las variables cualitativas se han expresado como porcentajes. Las variables cuantitativas se describieron como media, desviación estándar, mediana y rango.

##### **Análisis inferencial:**

Ji cuadrado de Pearson: para la comparación de dos variables categóricas. Se aplicó como criterio para la realización de este test que todos los valores esperados en las casillas de la tabla de contingencia debían ser superiores a 5.

Test de Fisher: Para la comparación de dos variables categóricas dicotómicas cuando todos los valores esperados en las casillas de la tabla de contingencia eran superiores a 1 y uno o más era inferior a cinco.

t de Student: Para la comparación de dos medias, esto es, la comparación de una variable cuantitativa con una variable dicotómica.

Correlación de Pearson: Test para el análisis de la asociación lineal entre dos variables cuantitativas.

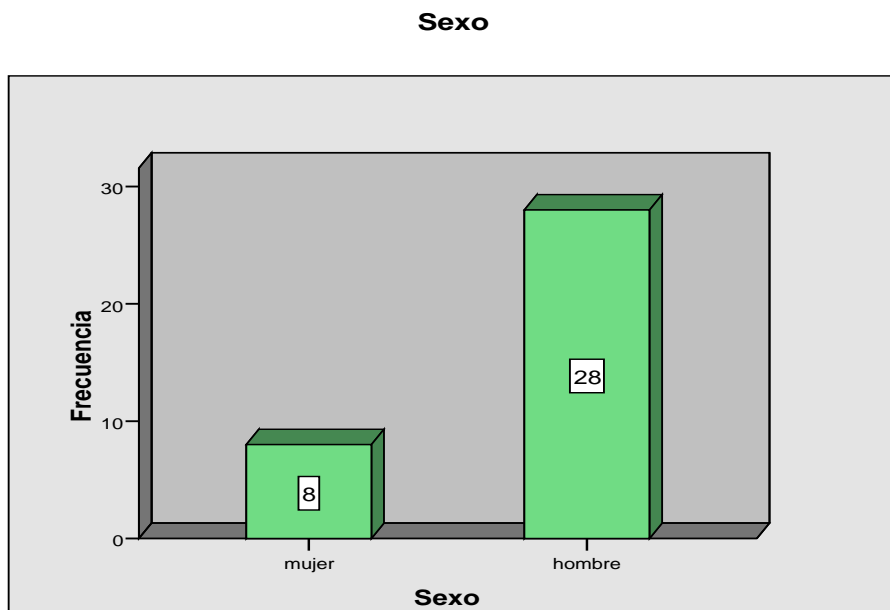
Las diferencias entre las variables fueron consideradas significativas con un valor de p inferior a 0,05.

Todo este análisis estadístico de los datos se realizó con la herramienta informática SPSS versión 15.0 para Windows.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

	Recuento	Porcentaje
<b>Sexo</b> <b>Mujer</b>	8	22,22%
<b>Hombre</b>	28	77,78%



De los 36 pacientes escogidos al azar participantes en el estudio, 8 pacientes son del sexo femenino (22,22%) y 28 son del sexo masculino (77,78%).

	Media	Desviación típica	Mediana	Rango	Mínimo	Máximo
Edad	8,63	3,65	9,18	13,10	2,21	15,31
Inicio tratamiento	4,8	3,5	3,8	12,7	,3	13,0
Duración tratamiento	3,8	2,4	3,2	9,6	,4	10,0
Dosis diaria (ug)	305,56	143,32	300,00	700,00	100,00	800,00
Dosis acumulada (mg)	88,13	49,22	82,50	267,60	24,40	292,00
Frecuencia de uso (meses/año)	10	3	11	9	3	12

La edad media de los pacientes estudiados es de 8,63 años. Presentan una desviación típica de 3,65 años, una mediana de 9,18 años. Un rango de 13,10 años. Con un valor mínimo de 2,21 años y un máximo de 15,31 años.

La media de la edad del inicio de tratamiento con corticoides inhalados es de 4,77 años. Presentan una desviación típica de 3,54 años, una mediana de 3,80 años. Un rango de 12,70 años. Con un valor mínimo de 3 meses y un máximo de 13 años.

La media de la duración del tratamiento con corticoides inhalados es de 3,8 años. Presentan una desviación típica de 2,4 años, una mediana de 3,2 años. Un rango de 9,6 años. Con un valor mínimo de 4 meses y un máximo de 10 años.

	mujer ♀				hombre ♂			
	Media	Desviación típica	Mediana	Rango ordinal	Media	Desviación típica	Mediana	Rango ordinal
<b>Edad</b>	8,79	4,09	8,62	10,39	8,58	3,59	9,18	13,10
<b>Inicio tratamiento</b>	5,56	4,12	5,00	12,00	4,54	3,40	3,50	9,70
<b>Duración tratamiento</b>	3,56	2,51	3,15	8,00	3,90	2,39	3,20	9,60
<b>Dosis diaria (ug)</b>	237,50	91,61	200,00	300,00	325,00	150,62	300,00	700,00
<b>Dosis acumulada (mg)</b>	81,00	33,66	73,00	110,00	90,17	53,17	86,88	267,60
<b>Frecuencia de uso (meses/año)</b>	10,88	1,55	12,00	3,00	9,39	3,10	9,00	9,00

La dosis diaria media del tratamiento con corticoides inhalados es de 305,56ug. Presentan una desviación típica de 143,32ug, una mediana de

300ug. Un rango de 700ug. Con un valor mínimo de 100ug y un máximo de 800ug.

La dosis diaria media acumulada en el año del tratamiento con corticoides inhalados es de 88,13mg. Presentan una desviación típica de 49,22mg, una mediana de 82,50mg. Un rango de 267mg. Con un valor mínimo de 24,40mg y un máximo de 292mg.

La media de la frecuencia de uso del tratamiento con corticoides inhalados en el año es de 10 meses. Presentan una desviación típica 3 meses, una mediana de 11 meses. Un rango de 9 meses. Con un valor mínimo de 3 meses y un máximo de 12 meses.

#### **a) Distribución por sexos**

Al hacer la comparación por sexos, vemos que la media de edad de los participantes es menor en los del sexo masculino.

Igualmente, la edad de inicio de tratamiento con corticoides inhalados es menor en los varones (1.02 años menor).

La duración del tratamiento con corticoides inhalados es mayor en los hombres con respecto a las mujeres (3,90 años vs 3,56 años respectivamente)

La dosis diaria de corticoides inhalados es mayor en el sexo masculino con respecto al sexo femenino (325,00ug vs 237ug respectivamente)

La dosis acumulada de corticoides inhalados es mayor en el sexo masculino con respecto al sexo femenino (90,17mg vs 81,00mg respectivamente)

La frecuencia de uso de corticoides inhalados en un año es mayor en las mujeres con respecto a los varones (10,88 meses vs 9,39 respectivamente).

**b) Frecuencia de tipo de corticoides**

		Recuento	Porcentaje
Budesonida	Si	28	77,8%
	No	8	22,2%
Fluticasona	Si	13	36,1%
	No	23	63,9%
Corticoides orales	Si	4	11,4%
	No	31	88,6%

Observamos que la budesonida es el corticoide inhalado más usado (77,8%) en el tratamiento del asma bronquial en nuestra muestra. Un 36,1% de pacientes recibieron fluticasona inhalada. Un 11,4 % de nuestra muestra recibió alguna vez durante el tratamiento, corticoides orales.

**c) Frecuencia de Talla, Peso, IMC**

		Recuento	Porcentaje
Percentil Talla	<p3	0	0,0%
	>=p3	36	100,0%
Percentil Peso	p<25	7	19,4%
	p>=25	29	80,6%
Percentil IMC	p<25	5	13,9%
	p>=25	31	86,1%

Ningún niño de los 36 niños que participaron en el estudio se encontraba en el percentil de talla menor de 3. Todos los niños tenían una talla mayor al percentil 3.

Asimismo un 19,4% se encontraban en un percentil de peso menor de 25 mientras que el 80,6% estaban en un percentil mayor igual de 25.

Finalmente un 13,9% se encontraban en un percentil de IMC menor de 25 mientras que el 86,1% estaban en un percentil mayor igual de 25.

### Distribución por sexos

		Sexo			
		mujer ♀		hombre ♂	
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
Percentil Talla	<p3	0	0,0%	0	0,0%
	>=p3	8	100,0%	28	100,0%
Percentil Peso	p<25	1	12,5%	6	21,4%
	p>=25	7	87,5%	22	78,6%
Percentil IMC	p<25	1	12,5%	4	14,3%
	p>=25	7	87,5%	24	85,7%

Si comparamos por sexos, ningún niño ni niña presentó una talla menor al percentil 3.

Así mismo, un 21,4% de los niños se encuentran en un percentil de peso menor de 25 en comparación con un 12,5% de las niñas.

Finalmente, con respecto al IMC, un 14,3% de los niños se encuentran en un percentil de peso menor de 25 a comparación de un 12,5% de las niñas.

### d) Estadio puberal Tanner

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Estadio	1	26	72,2	72,2	72,2
	2	5	13,9	13,9	86,1
	3	0	0,0	0,0	0,00
	4	3	8,3	8,3	94,4
	5	2	5,6	5,6	100,0
Total		36	100,0	100,0	

Con respecto al estadio puberal de Tanner vemos que del 72,2% de niños se encuentran en un estadio 1, un 13,9% en el estadio 2. A comparación de un 8,3% que se encuentran en un estadio 4 y un 5,6% en estadio puberal 5 o adulto.



### e) Medida de densidad ósea del estudio mediante Ultrasonido

	Media	Desviación típica	Mediana	Rango ordinal	Mínimo	Máximo
Z-score US	-,56	,93	-,79	4,42	-2,38	2,04
Z.score US Puberal	-,818	,991	-,877	3,874	-2,644	1,230
Velocidad US (m/s)	1896	55	1888	214	1815	2029

La media de la medición del Z-score por ultrasonido es de -0,56 DE. Presenta una desviación típica 0,93 DE, una mediana de -0,79. Un rango de 4,42 DE con un valor mínimo de -2,38 DE y un máximo de 2,04 DE.

Con respecto, al Z-score puberal, que es el Z-score adaptado a los estadios de Tanner, tiene un valor medio de -0,818 DE, una desviación típica de 0,99DE, una mediana de -0,99. Un rango de 3,87 DE con un valor mínimo de -2,64 DE y un máximo de 1,23 DE.

Finalmente, la media de la velocidad de transmisión del ultrasonido, tiene un valor medio de 1896m/s, una desviación típica de 55m/s, una mediana de 1888m/s. Un rango de 214m/s con un valor mínimo de 1815m/s y un máximo de 2029m/s.

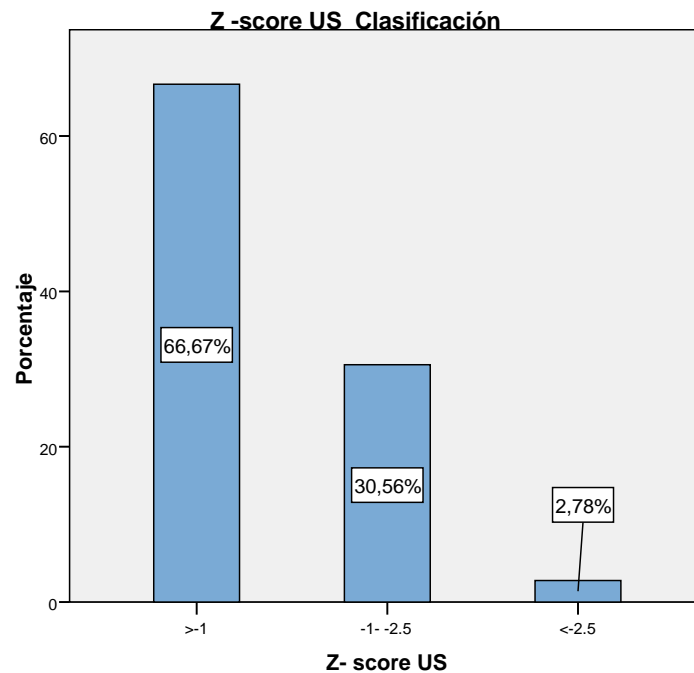
### Distribución por sexos

	Sexo					
	mujer ♀			hombre ♂		
	Media	Desviación típica	Rango ordinal	Media	Desviación típica	Rango ordinal
Z-score US	-,48	1,25	4,42	-,58	,84	3,11
Z.score Pub	-,944	1,171	3,874	-,782	,955	3,350
VelocidadUS	1905	64	175	1893	53	205

### Clasificación del nivel de Osteopenia U.S

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Z-score >-1	24	66,7	66,7	66,7
U.S. -1- -2.5	11	30,6	30,6	97,2
<-2.5	1	2,8	2,8	100,0
Total	36	100,0	100,0	

El diagnóstico de osteoporosis/nivel de osteopenia, se clasificó el nivel de osteopenia en 3 categorías. Por ello, un 66,7% de los niños no presentaban osteopenia, el 30,6% se encontraban en rango de osteopenia, y un 2,8% se encontró en rango de osteoporosis.



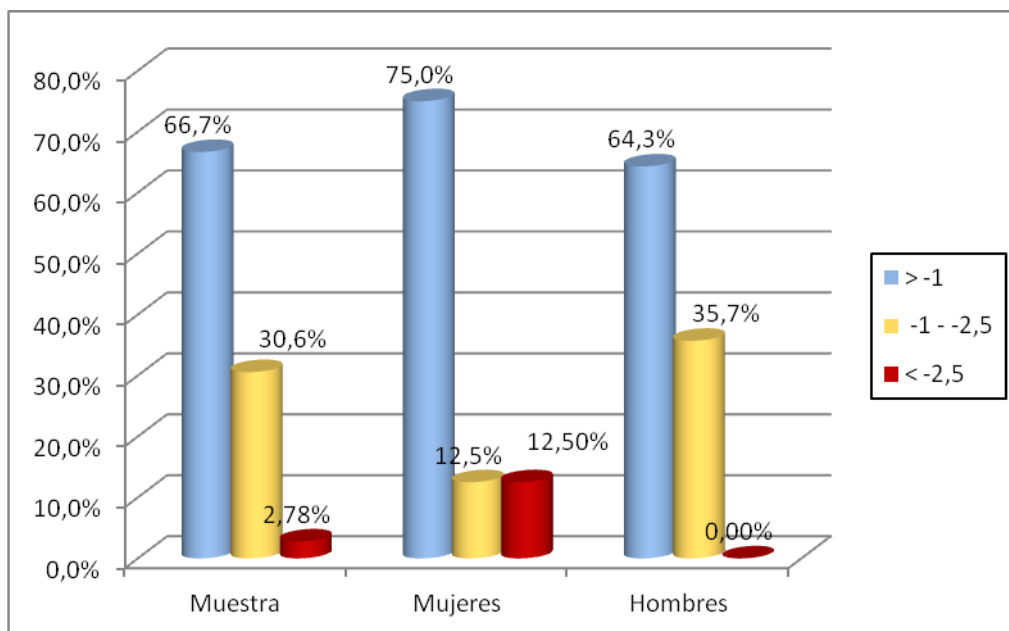
### **Z-score US distribución por sexos**

		Sexo			
		mujer ♀		hombre ♂	
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
<b>Z - score US</b>	>-1	6	75,0 %	18	64,3%
	-1- -2.5	1	12,5%	10	35,7%
	<-2.5	1	12,5%	0	0,0%

Si comparamos por sexos, un 75,0% de las niñas no presentan osteopenia en comparación con un 64,3% de los niños, que sí la presentaban.

Asimismo, un 35,7% de los niños se encuentran en un rango de osteopenia en comparación de un 12,5% en las niñas.

Finalmente, 1 niña (12,5%), presentó un valor de Z-score compatible con rangos de osteoporosis. Ningún niño tuvo valores en rango de osteoporosis.



**f) Medida de densidad ósea del estudio mediante DXA lumbar**

	Media	Desviación típica	Mediana	Rango ordinal	Máximo	Mínimo
Z-score DXA	-,45	1,03	-0,35	4,10	1,80	-2,30
Altura vertebral	10,22	1,51	10,44	5,37	13,08	7,71
gr calcio	24,1	12,2	20,4	47,6	55,3	7,7
gr/cm2	,713	,155	,679	,712	1,204	,492

La media de la medición del Z-score por DXA es de -0,45 DE. Presenta una desviación típica 1,03 DE, una mediana de -0,35. Un rango de 4,10 DE con un valor mínimo de -2,30 DE y un máximo de 1,80 DE.

Con respecto a la altura vertebral, tiene un valor medio de 10,22 mm, una desviación típica de 1,51mm, una mediana de 10,44mm. Un rango de 5,37mm con un valor mínimo de 7,71mm y un máximo de 13,08mm.

La media de los gramos de calcio es de 24,1gr, una desviación típica de 12,2gr, una mediana de 20,4gr. Un rango de 47,6gr con un valor mínimo de 7,7gr y un máximo de 55,3gr.

Finalmente, la media de los gramos de calcio por  $\text{cm}^2$  es de 0,713  $\text{gr}/\text{cm}^2$ , una desviación típica de 0,155  $\text{gr}/\text{cm}^2$ , una mediana de 0,679  $\text{gr}/\text{cm}^2$ . Un rango de 0,712  $\text{gr}/\text{cm}^2$  con un valor mínimo de 0,492  $\text{gr}/\text{cm}^2$  y un máximo de 1,2  $\text{gr}/\text{cm}^2$ .

### Distribución por sexos

	Sexo									
	mujer ♀					hombre ♂				
	Media	Desviación típica	Rango ordinal	Máximo	Mínimo	Media	Desviación típica	Rango ordinal	Máximo	Mínimo
Z-score	-,37	1,28	3,50	1,80	-1,70	-,47	,98	3,50	1,20	-2,30
Altura vertebral	10,96	1,66	4,69	12,70	8,01	10,00	1,42	5,37	13,08	7,71
gr calcio	27,9	18,6	47,6	55,3	7,7	23,0	9,8	39,1	49,0	9,9
$\text{gr}/\text{cm}^2$	,785	,252	,604	1,204	,600	,692	,112	,429	,921	,492

### Clasificación del nivel de Osteopenia DXA

	Recuento	% Porcentaje
Clasificación DXA >-1	15	57,7%
-1 - -2,5	11	42,3%
< -2,5	0	0,0%

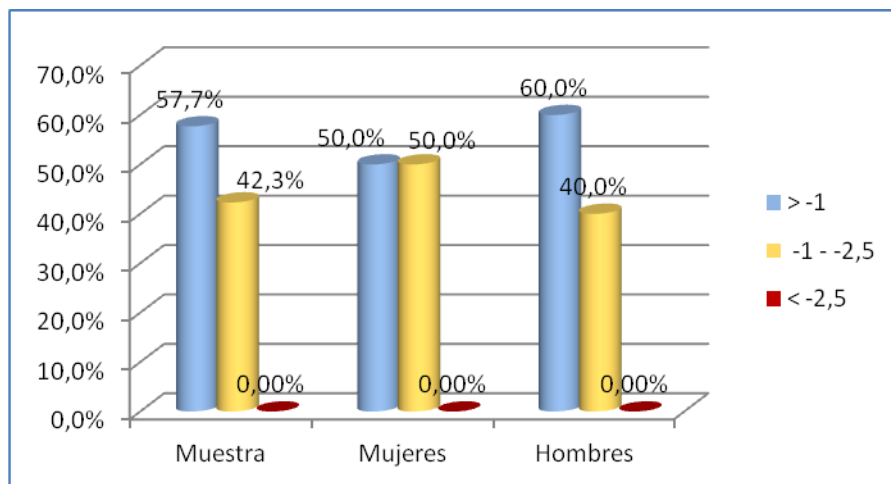
De acuerdo a la clasificación de la OMS para el diagnóstico de osteoporosis, se clasificó el nivel de osteopenia en 3 categorías. Un 57,7% de los niños no presentaban osteopenia. El 42,3% se encontraban en rango de osteopenia, y mediante esa técnica no se encontró a ningún niño en rango de osteoporosis.

### Z-score DXA distribuido por sexos

		Sexo			
		mujer ♀		hombre ♂	
		Recuento	% Porcentaje	Recuento	% Porcentaje
Clasificación DXA	>-1	3	50,0%	12	60,0%
	-1 - -2,5	3	50,0%	8	40,0%
	< -2,5	0	0,0%	0	0,0%

Si comparamos por sexos, un 60,0% de los niños no presentan osteopenia a comparación de un 50,0% de las niñas.

Asimismo, un 50,0% de las niñas se encuentran en un rango de osteopenia a comparación de un 40,0% de los niños.



### **5.2. ESTUDIO ANALITICO**

Se ha realizado un análisis descriptivo para intentar averiguar si existen diferencias significativas. La muestra tiene una  $n=36$ . Hemos aplicado las pruebas de normalidad a nuestra muestra para ver si siguen una distribución

normal. Se ha empleado test de chi-cuadrado, T-student, tablas de contingencia y correlaciones en algunos grupos.

### **Comparación entre uso o no de Budesonida con el Z-score**

Budesonida		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Z-score US	Si	28	-,6482	,85193	,16100
	No	8	-,2350	1,15448	,40817
Z-score DXA	Si	19	-,3316	1,09446	,25109
	No	7	-,7571	,82231	,31080

Para el Z-score US no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el test t de Student ( $p=0,272$ ).

Para el Z-score DXA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el test t de Student ( $p=0,361$ ).

### **Comparación entre uso o no de Fluticasona con el Z-score**

#### **T-student**

Fluticasona		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Z-score US	Sí	13	-,6023	1,00353	,27833
	No	23	-,5304	,90102	,18788
Z-scoreDXA	Sí	7	-,3429	1,32396	,50041
	No	19	-,4842	,94060	,21579

Para el Z-score US no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el test t de Student ( $p=0,827$ ).

Para el Z-score DXA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el test t de Student ( $p=0,763$ ).

### **Comparación entre Uso de corticoides inhalados más asociación o no de corticoides orales con el Z-score US**

#### **T-student**

	Corticoides	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Z-score US	Si	4	-1,0800	,61693	,30846
	No	31	-,4819	,95799	,17206
Z-score DXA	Si	2	-,9000	,14142	,10000
	No	23	-,5043	,97677	,20367

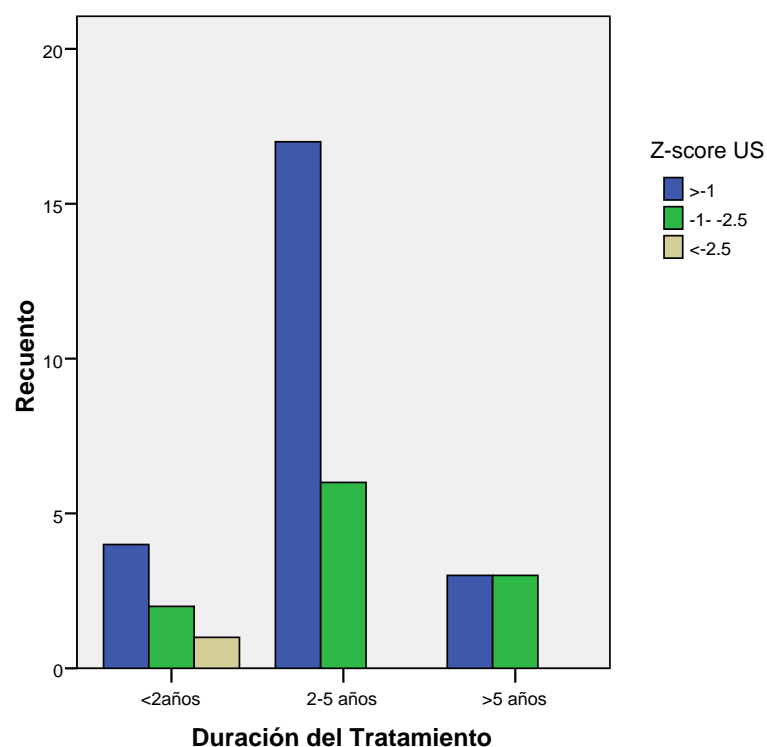
Para el Z-score US no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el test t de Student ( $p=0,236$ ).

Para el Z-score DXA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el test t de Student ( $p=0,580$ ).

### **Comparación entre Duración del tratamiento y Z-score**

- **Método Ultrasonido**

			Z- score US			
			>-1	-1- -2.5	<-2.5	Total
Duración del tratamiento	<2ª	Recuento	4	2	1	7
		%	57,1%	28,6%	14,3%	100,0%
	2-5ª	Recuento	17	6	0	23
		%	73,9%	26,1%	,0%	100,0%
	>5ª	Recuento	3	3	0	6
		%	50,0%	50,0%	,0%	100,0%
Total	Recuento	24	11	1	36	
	%	66,7%	30,6%	2,8%	100,0%	

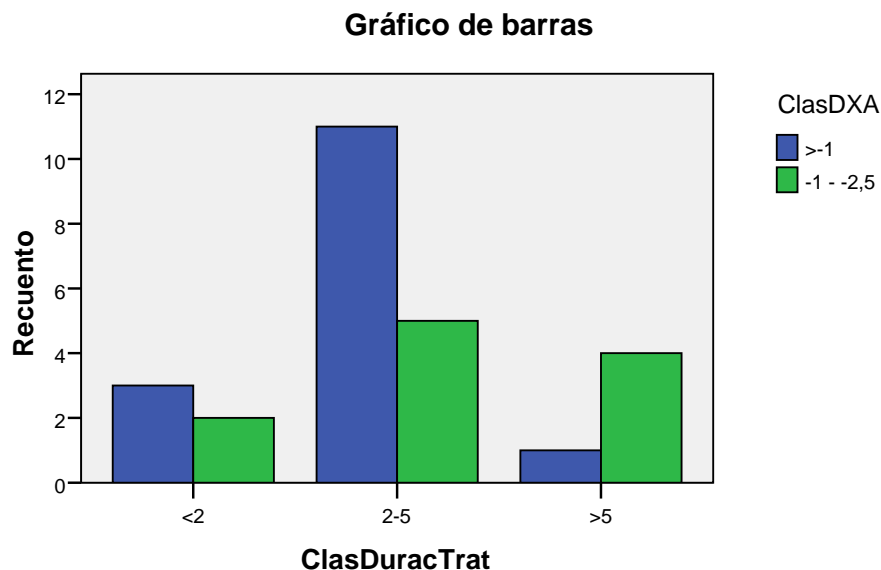


No se cumplen criterios de tamaño muestral en los diferentes grupos para calcular una p de significación estadística.

- **Método DXA**

			Z- SCORE DXA		Total
			>-1	-1 - -2,5	
<b>ClasDuracTrat</b>	<2	Recuento	3	2	5
		%	60,0%	40,0%	100,0%
	2-5	Recuento	11	5	16
		%	68,8%	31,3%	100,0%
	>5	Recuento	1	4	5
		%	20,0%	80,0%	100,0%
<b>Total</b>		Recuento	15	11	26
		%	57,7%	42,3%	100,0%





No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el test Chi cuadrado ( $p=0,155$ ).

### Comparación entre Dosis diaria y Z-score

- Método Ultrasonido

			Z-score US			Total
			>-1	-1- -2.5	<-2.5	
<b>Dosis</b>	Baja	Recuento	9	3	1	13
		%	69,2%	23,1%	7,7%	100,0%
	Moderada	Recuento	13	7	0	20
		%	65,0%	35,0%	,0%	100,0%
	Alta	Recuento	2	1	0	3
		%	66,7%	33,3%	,0%	100,0%
<b>Total</b>		Recuento	24	11	1	36
		%	66,7%	30,6%	2,8%	100,0%

No se cumplen criterios de tamaño muestral en los diferentes grupos para calcular una p de significación estadística.

### Correlación Dosis acumulada y Z-score US

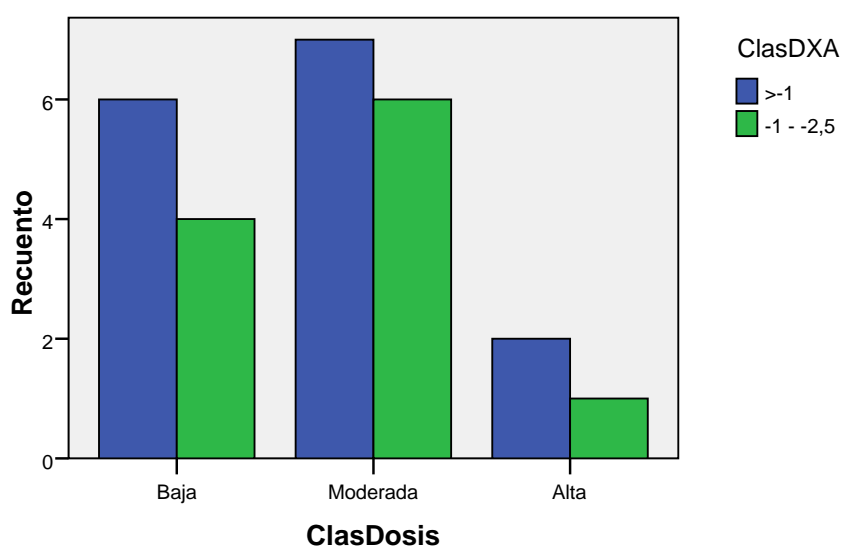
		Z-score US
Dosis acumulada (mg)	Correlación de Pearson	-,055
	Sig. (bilateral)	<b>,750</b>
	N	36

Asociación lineal de -0,055 no estadísticamente significativa ( $p=0,750$ ).

- **Método DXA**

			Z-score DXA		Total
			>-1	-1 - -2,5	
Dosis	Baja	Recuento	6	4	10
		%	60,0%	40,0%	100,0%
	Moderada	Recuento	7	6	13
		%	53,8%	46,2%	100,0%
	Alta	Recuento	2	1	3
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Total	Recuento	15	11	26
			57,7%	42,3%	100,0%

**Gráfico de barras**



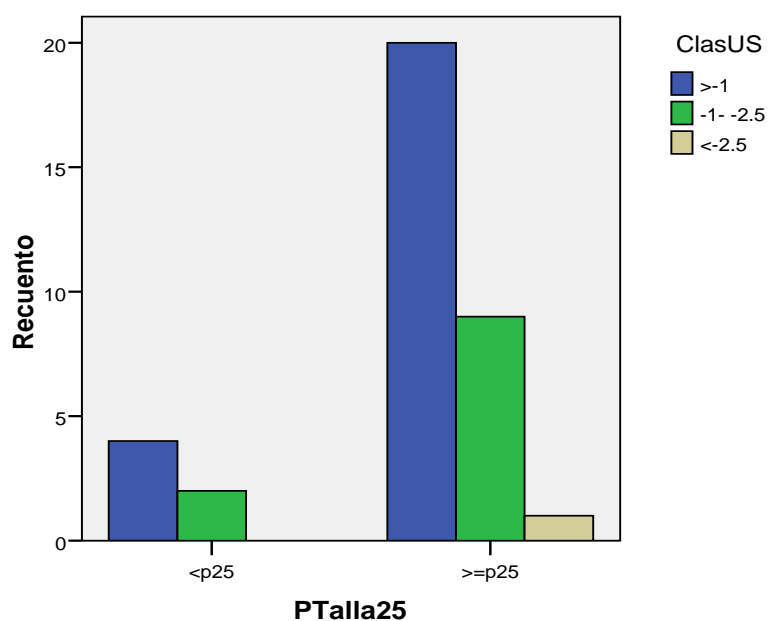
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el test Chi cuadrado ( $p=0,905$ ).

## Comparación entre Talla y Z-score

- Método Ultrasonido

		Z-score US			Total
		>-1	-1 - -2.5	<-2.5	
PTalla25	<p25	4	2	0	6
	>=p25	20	9	1	30
Total		24	11	1	36

**Gráfico de barras**

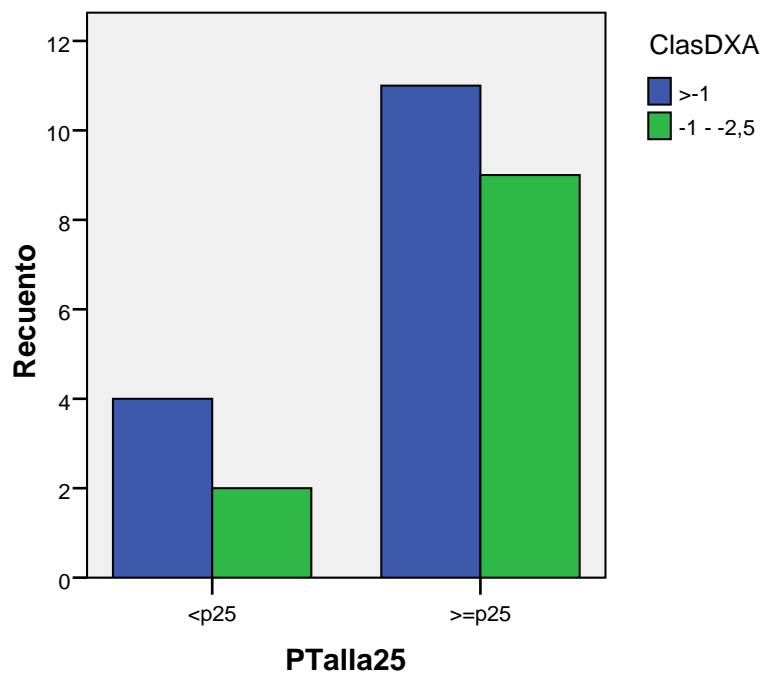


No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el test Chi cuadrado ( $p=0,897$ ).

- Método DXA

		Z-score DXA		Total
		>-1	-1 - -2,5	
PTalla25	<p25	4	2	6
	>=p25	11	9	20
Total		15	11	26

**Gráfico de barras**



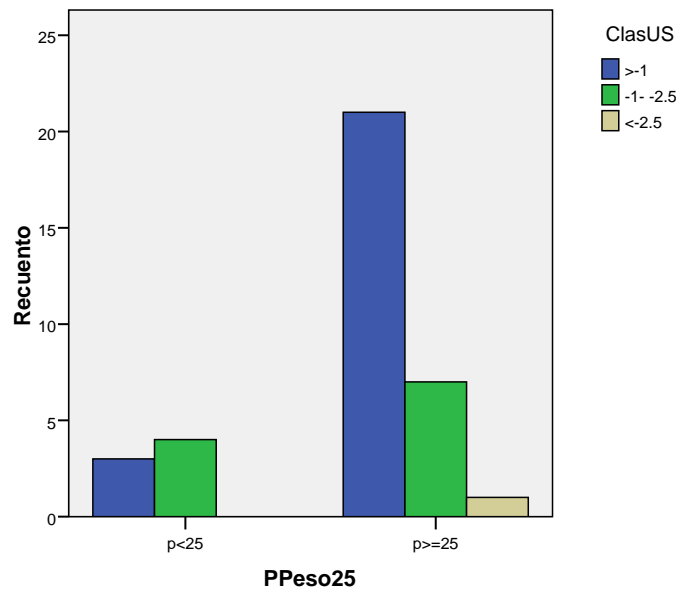
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el test estadístico exacto de Fisher ( $p=1,000$ ).

### Comparación entre Peso y Z-score

- Método Ultrasonido

		Z-score US			Total
		>-1	-1 - -2.5	<-2.5	
PPeso25	p<25	3	4	0	7
	p>=25	21	7	1	29
Total		24	11	1	36

Gráfico de barras

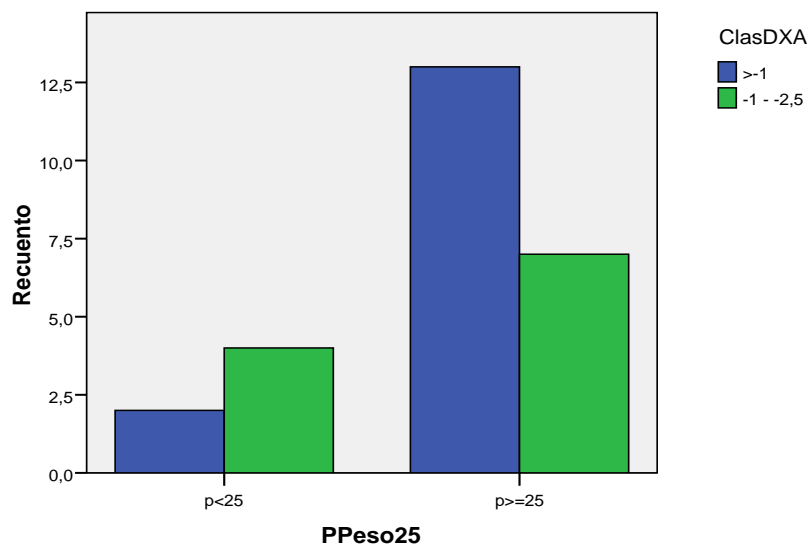


No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el test de Chi cuadrado ( $p=0,224$ ).

- Método DXA**

		Z-score DXA		Total
		>-1	-1 - -2,5	
PPeso25	p<25	2	4	6
	p>=25	13	7	20
Total		15	11	26

Gráfico de barras



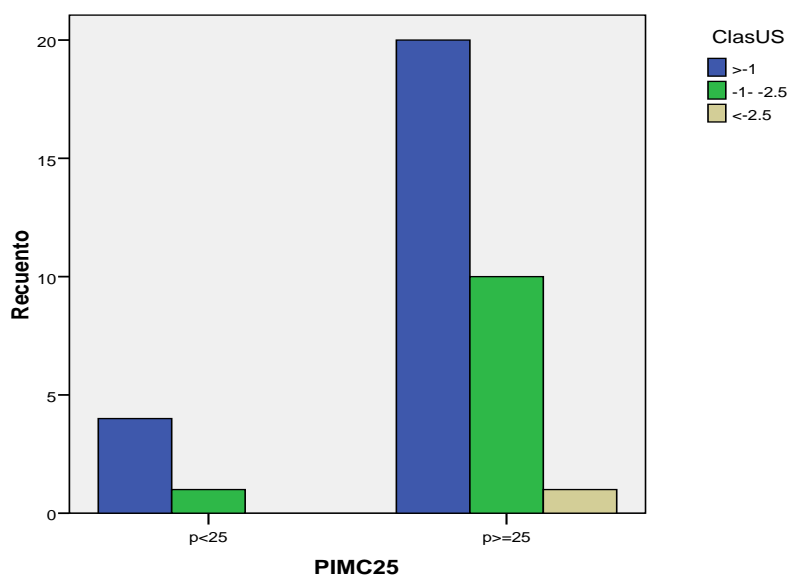
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el test de Chi cuadrado ( $p=0,348$ ).

## **Comparación IMC y Z-score**

- **Método Ultrasonido**

		Z-score US			Total
		>-1	-1- -2.5	<-2.5	
PIMC25	p<25	4	1	0	5
	p>=25	20	10	1	31
Total		24	11	1	36

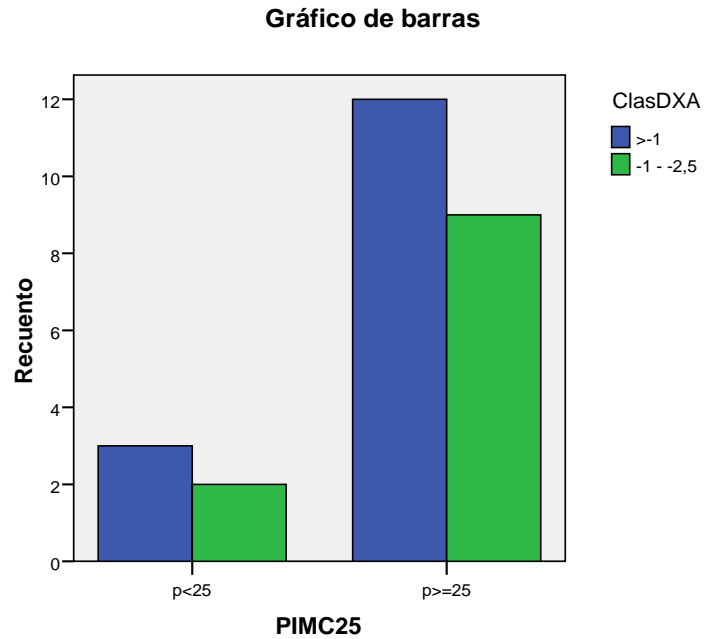
**Gráfico de barras**



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el test de Chi cuadrado ( $p=0,768$ ).

- **Método DXA**

		Z-score DXA		Total
		>-1	-1 - -2,5	
PIMC25	p<25	3	2	5
	p>=25	12	9	21
Total		15	11	26



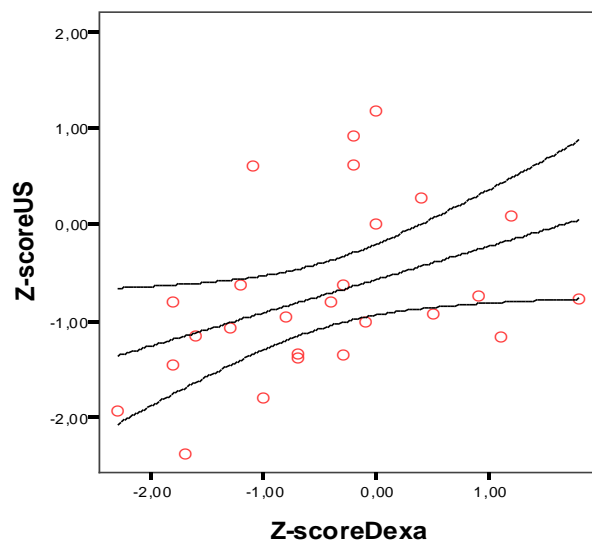
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el test estadístico exacto de Fisher ( $p=1,000$ ).

### **Correlación Z-score (ultrasonido) con Z-score (DXA)**

		Z-score	Z-scoreDexa
Z-score	Correlación de Pearson	1	<b>,399(*)</b>
	Sig. (bilateral)		,043
	N	36	26

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Asociación lineal 0,399 estadísticamente significativa (0,043)



### **Correlación Percentil Talla con Altura vertebral**

		Altura vertebral
pTalla	Correlación de Pearson	-,093
	Sig. (bilateral)	,618
	N	31

Asociación lineal -0,093 no estadísticamente significativa (p=0,618)

### **Correlación Gramos Calcio con Z-score**

		Z-score US
GramosCalcio	Correlación de Pearson	,066
	Sig. (bilateral)	,724
	N	31

Asociación lineal 0,066 no estadísticamente significativa (p=0,724)

		Z-scoreDXA
GramosCalcio	Correlación de Pearson	,203
	Sig. (bilateral)	,320
	N	26

Asociación lineal 0,203 no estadísticamente significativa (p=0,320)



## **6. Discusión**

Los glucocorticoides inhalados constituyen en la actualidad la piedra angular del tratamiento del asma bronquial, tanto en niños como en adultos, por sus potentes efectos antiinflamatorios y, por ello, son los más empleados en la práctica clínica. La seguridad de los corticoides inhalados ha sido investigada desde que se introdujeron para el tratamiento del asma hace aproximadamente 30 años. Los glucocorticoides inhalados tienen menor intensidad y menos efectos adversos que los glucocorticoides orales y su utilidad en el manejo del asma bronquial es indiscutible. Sin embargo, existen controversias sobre los efectos sistémicos, particularmente cuando se utiliza por largos periodos de tiempo, sobre todo a nivel óseo.

Algunos estudios acerca del efecto de los glucocorticoides inhalados sobre el hueso tienen características que dificultan su interpretación, como la administración previa o simultánea de glucocorticoides orales y muestras relativamente pequeñas y no siempre homogéneas. Además, su duración ha sido en la mayoría de los casos breve a intermedia. Hacen faltan más estudios longitudinales a largo plazo y con gran número de pacientes, los cuales presentan obvias dificultades para su realización.

Ha habido una especial preocupación relacionada con la posibilidad de que los glucocorticoides inhalados pueden causar desaceleración en el crecimiento en niños. El asma por sí misma (como otras enfermedades crónicas) puede tener un efecto perjudicial sobre el crecimiento y puede estar asociada a un retraso en la aparición de la pubertad y en la velocidad de crecimiento. El efecto es más pronunciado con una enfermedad severa. El impacto de la enfermedad propia en el crecimiento hace que dificulte la valoración de los efectos de los corticoides inhalados en estudios de corte transversal. Otro factor de confusión es el uso de corticoides orales intermitentes.

El tratamiento con corticoides inhalados parece tener efectos cortos en la velocidad de crecimiento relacionado con la dosis cuando se utiliza mediciones sensibles. Sin embargo, el impacto a largo plazo es mínimo, lo que sugiere que puedan estar involucrados mecanismos compensatorios. En resumen, el uso de corticoides inhalados en la infancia parece que no afecta sustancialmente la talla adulta.

En un estudio de 1014 niños con asma tratados con budesonida, nedocromil o placebo, se observó una disminución de la velocidad de crecimiento en el grupo de budesonida en un año, pero las velocidades de crecimiento se igualaron en todos los grupos al final del estudio. En el seguimiento del estudio por 4,8 años más, se observó una talla baja media de 0.9cm ( $p=0,001$ ), en el grupo inicial de budesonida. En contraste, la mayoría de estudios longitudinales han demostrado que no hay un efecto significativo de los glucocorticoides inhalados sobre la talla con dosis mayores de 800mcg diarios y por más de 5 años de tratamiento.

En nuestro estudio tampoco encontramos diferencias con respecto a la talla. Sólo un 16,7% de los 36 niños que participaron en el estudio tenían una talla menor del percentil 25, mientras que el 83,3% estaban en un percentil mayor o igual del 25. Del 16,7% que se encontraban el percentil menor de 25, el 13,9% de ellos son del sexo femenino, y el 2,8% restante es del sexo femenino. Con respecto al estadio puberal de Tanner vemos que del 72,2% de niños se encuentran en un estadio 1, un 13,9% en el estadio 2. A comparación de un 8,3% que se encuentran en un estadio 4 y un 5,6% en estadio puberal 5 o adulto. Estos son resultados son debido a que la media de edad de nuestros pacientes es de 8,63 años y todavía no entran en etapa puberal. Por lo tanto, los ajustes de acuerdo al estadio Tanner no pueden ser valorados.

Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la clasificación de la talla con el Z-score, el grupo de menores de p25 de talla no presentó más osteopenia, que los niños que se encontraban en el  $p>90$  de talla.

Los estudios aún no han encontrado resultados consistentes en cuanto al impacto de los corticoides inhalados en el riesgo de osteoporosis y sobre el

resultado más relevante clínicamente en cuanto al aumento del riesgo de fractura osteoporótica. Sin embargo, la mayoría de estudios sugiere que el tratamiento con corticoides inhalados está asociado con una acelerada disminución de la densidad mineral ósea.

Estudios de casos y controles han identificado un riesgo aumentado de fracturas con altas dosis de corticoides inhalados, sobre todo en adultos mayores. Una reciente revisión sistemática de la Cochrane encontró que dosis leves a moderadas no afectan la densidad mineral ósea ni tiene mayor riesgo de fracturas en adultos. Sin embargo, no es posible extrapolar estos hallazgos de adultos a niños. La masa ósea en niños también está influenciada por la talla, edad, raza, ejercicio, presencia o no de enfermedad crónica y especialmente por el estadio puberal. No es fácil realizar, particularmente en niños, ensayos prospectivos randomizados.

Existen pocos ensayos clínicos controlados prospectivos randomizados, de larga duración (> 12 meses) que valoren los efectos de los corticoides inhalados sobre el hueso en niños.

De todos modos, los datos disponibles indican que los glucocorticoides inhalados tienen mucha menor acción sobre el hueso que dosis de glucocorticoides orales que producen el mismo efecto terapéutico; no obstante, dicha acción puede ser significativa, en particular con dosis altas.

Estudios de corte transversal han mostrado una correlación inversa entre las dosis diarias de corticoides inhalados, dosis acumuladas y densidad ósea espinal en asmáticos.

Nuestros hallazgos muestran que el tratamiento con corticoide inhalado mayor de 1 año no afecta la densidad mineral ósea, dado que obtuvimos una z-score medio de -0,56 por el método de ultrasonido y de -0,45 por el método de DXA. Probablemente porque la media de duración del tratamiento fue relativamente corto (3,8 años). Aunque tuvimos un único paciente con una duración de tratamiento de 10 años continuos con corticoides inhalados con un

valor de Z-score medido por DXA lumbar cercanos a rangos de osteoporosis. Según la clasificación de osteoporosis, el 66,7 % de nuestra serie en estudio presentó rangos de Z-score  $> -1$  por el método de US, y el 57% por el método de DXA.

Así mismo, no encontramos diferencias significativas en cuanto al Z-score entre el uso de budesonida inhalada y fluticasona inhalada, ni tampoco influyó el uso de corticoides orales intermitente.

La dosis diaria de glucocorticoides inhalados podría ser más importante que la dosis total acumulada o la duración del tratamiento como determinante de los efectos adversos sobre el hueso. Existe consenso sobre el empleo sin riesgo serio de dosis diarias de beclometasona y budesonida de hasta 400  $\mu\text{g}$  en niños y de fluticasona de hasta 200  $\mu\text{g}$ .

No encontramos diferencias en cuanto a la dosis diaria, tanto de budesonida como de fluticasona con respecto al Z-score medido por ambos métodos. Asimismo, tampoco encontramos diferencias en cuanto a la dosis acumulada/año con el nivel de osteopenia.

Al comparar los valores de Z-score respecto al método de ultrasonido y al de DXA, hemos observado como dato de interés que los valores de absorptiometría dual de rayos X, se correlacionan positivamente con los de ultrasonido; en nuestro estudio; esta correlación fue de 0,399 ( $p=0,043$ ). Estos resultados concuerdan con los reportados en trabajos similares de la bibliografía internacional. Asimismo, encontramos una débil correlación estadísticamente significativa de 0,456 ( $p=0,019$ ) entre los valores de densidad mineral ósea expresados en  $\text{gr}/\text{cm}^2$  con los valores de Z-score del método de DXA.

#### *Limitaciones del estudio*

Aunque la incidencia de la reducción de los parámetros óseos tanto ultrasónicos como radiológicos generalmente se ve que es a predominio del

sexo masculino, esto se debe a que hay una mayor muestra de pacientes de sexo masculino a comparación del sexo femenino. Por lo tanto estos valores pueden ser subjetivos.

Asimismo el diseño transversal del estudio permite que exista una limitación en cuanto a los factores de exposición de las variables y al establecer asociaciones causales.

El tamaño muestral es pequeño, homogéneo, con poca variabilidad, por lo tanto el nivel de significancia y la precisión del estudio podrían revelar solo tendencias.

La media de duración del tratamiento continuo con corticoides inhalados fue de 3,8 años, por lo tanto la corta duración del tratamiento no permite que hayan cambios significativos en la densidad mineral ósea en niños.

Existen variables como por ejemplo: raza, grado de actividad física, dieta, nivel socioeconómico, que según estudios similares previos podrían influir en la densidad mineral ósea que en nuestro estudio no las hemos incluido. Aunque hay que recalcar que los niños que han participado en nuestra serie son pacientes que siguen regularmente controles con su pediatra de cabecera y son debidamente aconsejados y tratados en cuanto a dieta y actividad física.

### *Discusión final*

Los estudios que se han llevado a cabo para conocer los efectos que pueden ejercer sobre el crecimiento los corticoides inhalados han deparado resultados dispares. Mientras algunos autores han apreciado un retraso en el crecimiento de los niños así tratados, otros no han observado ningún efecto adverso en tal sentido Esta diversidad de resultados ha sido atribuida a la diferente duración del seguimiento de estos niños, de forma que un efecto perjudicial sobre el crecimiento sería apreciable cuando el seguimiento fuese suficientemente prolongado.

El seguimiento de nuestro estudio es de corta duración, asimismo la muestra es pequeña, hace falta un estudio longitudinal con un gran número de muestra adaptando variables que puedan influir en la mineralización ósea.

Es importante aconsejar a los niños que son tratados con corticoides inhalados y a sus familias de los riesgos sobre la baja probabilidad del riesgo de disminución de la talla y de desmineralización ósea y que tal depende de muchos efectos idiosincráticos, al igual que es de suma importancia seguir de cerca su crecimiento lineal.

El ultrasonido de la falange distal es un método sencillo, que permite evaluar la masa ósea y otros parámetros que contribuyen a la resistencia del hueso y su utilidad como método de tamizaje inicial está claramente establecida.

## 7. CONCLUSIONES

1. El estudio realizado en nuestra serie no ha demostrado una afectación significativa de la densidad mineral ósea usando glucocorticosteroides inhalados continuos durante más de 1 año en niños con asma bronquial.
2. El estudio realizado en nuestra serie no ha reportado ningún efecto adverso clínicamente o estadísticamente significativo sobre el crecimiento en niños con asma bronquial utilizando dosis moderadas de glucocorticosteroide inhalado.
3. El estudio realizado en nuestra serie no ha reportado ningún efecto adverso clínicamente o estadísticamente significativo sobre el peso en niños con asma bronquial utilizando dosis moderadas de glucocorticosteroide inhalado.
4. En nuestro estudio no se evidenció diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectos adversos sobre el crecimiento y mineralización ósea entre budesonida inhalada y fluticasona inhalada.
5. El estudio realizado en nuestra serie no encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores de Z-score empleando el método de ultrasonido vs el método de DXA.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Rodríguez L.M; Efecto de los corticoides inhalados sobre el crecimiento y el metabolismo calcio/fósforo. *BOL PEDIATR* 1999; 39: 236-242
2. Gómez Ordoñez et al. Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente; *Rev. Cienc. Salud. Bogotá (Colombia)* 5 (3): 58-69, septiembre-diciembre de 2007
3. Glyn J. The discovery and early use of cortisona. *J R Soc Med* 1998;91:513-7.
4. Ibáñez A, Berrocal A, Calvo A. Terapia con glucocorticoides. *Diagnóstico* 2002;41(4):177-82.
5. Czock D, Keller F, Rasche M, Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(1):61-98.
7. Rhen T, Cidlowski J. Anti-inflammatory action of glucocorticoids new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-23.
9. Jares E, Pignataro O. Mecanismos moleculares de acción de los corticoides. *Arch Alergia Inmunol Clin* 2002;33:9-21.
10. Guzman-Clark JR, Fang MA, Sehl ME, Traylor L, Hahn TJ. Barriers in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):140-6.
11. Bressot C, Meunier PJ, Chapuy MC, Lejeune E, Edouard C, Darby AJ. Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis. *Metab Bone Dis Rel Res.* 1979;1:303-11.
12. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998;102:274-82.
13. Caniggia A, Nuti R, Lore F, Vattimo A. Pathophysiology of the adverse effects of glucoactive corticosteroids on calcium metabolism in man. *J Steroid Biochem.* 1981;15:153-61.
14. Wickham CAC, Walsh K, Cooper C, Barker DJP, Margetts BM, Morris J, Bruce SA. Dietary calcium, physical activity, and risk of hip fracture: a prospective study. *British Medical Journal*, 1989; 299: 889-892.
15. Williams GA, Bowser EN, Henderson WJ, Uzgiries V. Calcium absorption in rat in relation to excessive vitamina D and cortisone. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1962; 110: 889-892
16. Kimberg DV, Baerg RD, Gershon E, Graudusius RT. Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine. *J Clin Invest*, 1971; 50: 1309-1321.
17. Ferretti JL, Bazan JL, Alloatti D, Puche RC. The intestinal handling of calcium by rat in vivo, affected by cortisol. Effect of dietary calcium supplements. *Calcif Tissue Res*, 1978; 25: 1-6.



18. Chesney RW, Mazess RB, Hamstra AJ, DeLuca HF, O'Regan S. Reduction of serum-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in children receiving glucocorticoids. *Lancet*, 1978; 2: 123-125.
19. Seeman E, Kumar R, Hunder GG, Scott M, Heath H III, Riggs BL. Production, degradation, and circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in health and in chronic glucocorticoid excess. *J Clin Invest*, 1980; 66: 664-669.
20. Hirst M, Feldman D. Glucocorticoid regulation of 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> receptors: divergent effects on mouse and rat intestine. *Endocrinology*, 1982; 111: 1400-1402.
21. Nielsen HK, Thomsen K, Eriksen EF, Charles P, Storm T, Mosekilde L. The effect of high-dose glucocorticoid administration on serum bone gamma carboxyglutamic acid-containing protein, serum alkaline phosphatase and vitamin D metabolites in normal subjects. *Bone Miner*, 1988; 4: 105-113.
22. Adams JS, Wahl TO, Lukert BP. Effects of hydrochlorothiazide and dietary sodium restriction on calcium metabolism in corticosteroid treated patients. *Metabolism*, 1981; 30: 217-221.
23. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism*, 1983; 32: 151-156.
24. Weinstein R.S, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2907.
25. Raisz LG. Efectos de los glucocorticoides sobre la formación y la resorción óseas. IV Simposio Internacional sobre osteoporosis, Hong Kong, 1993. *Diario de Congresos Médicos*, 1993; 14.
26. Stern PH. Inhibition by steroids of parathyroid hormone-induced <sup>45</sup>Ca release from embryonic rat bone in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*, 1969; 168: 211-217.
27. Meunier PJ, Bressot C. Endocrine influences on bone cells and bone remodeling evaluated by clinical histomorphometry. En: Parsons JA, ed *Endocrinology of Calcium Metabolism*. New York, Raven Press; 1982: 445-465.
28. Raisz LG, Simmons HA. Effects of parathyroid hormone and cortisol on prostaglandin production by neonatal rat calvaria in vitro. *Endocr Res*, 1985; 11: 59-74.
29. Sato P, Fujii Y, Kasono K, Saji M, Tsushima T, Shizume K. Stimulation of prostaglandin E<sub>2</sub> and bone resorption by recombinant human interleukin 1- $\alpha$  in fetal mouse bones. *Biochem Biophys Res Commun*, 1986; 138: 618-624.
30. Morris HG, Jorgensen JR, Jenkins SA. Plasma growth hormone concentrations in corticosteroid-treated children. *J Clin Invest*, 1968; 17: 427-435.
31. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995;332:868-75.
32. Wim M. C; Inhaled corticosteroids in childhood asthma: the story continues. *Eur J Pediatr* (2011) 170:709-718
33. Aarunsun D, Kaiser H, Duckhern R, Findlay S, Korenblat P, Thursson L, et al. Effects of budesonide by means of the turbuhaler on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic subjects: a dose response study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(3):312-9

34. Pino Alfonso O. Asma bronquial resistente a esteroides. *Rev Cubana Med* 1996; 35 (2):78-81.
35. Barnes PJ. Current issues for establishing inhaled corticosteroids as the antiinflammatory agents of choice in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(4 Pt. 2):s427-33.
36. Lipworth BJ. Treatment of Acute Asthma. *Lancet* 1997; 350 (Suppl 2):18-23
37. Irwin Richard S; Side Effects with Inhaled Corticosteroids: The Physician's Perception; *CHEST* 2006;130;41S-53S.
38. Álvarez Sintés R; Corticoides inhalados en el asma; *RESUMED* 1999; 12 (4);212-22.
39. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev. Respir Dis* 1993;148 (Suppl):1-26.
40. Blecker E. Inhaled corticosteroids: current products and their role in patient care. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(2Pt 2):S400-2.
41. GINA report 2006. Estrategia Global para el manejo y la prevención del asma
42. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(1):3-14.
43. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127(1):335-71.
44. Kenneth G Saag et al; Major side effects on inhaled glucocorticoids: Up to Date 2012.
45. Pelkonen A, Kari O, Selroos O, et al. Ophthalmologic findings in children with asthma receiving inhaled budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:832.
46. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, et al. Inhaled corticosteroids use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355:1399.
47. H. William Kelly, et al. Effect of Long term Corticosteroid Use on Bone Mineral Density in Children: A Prospective Longitudinal Assessment in the Childhood Asthma Management Program (CAMP) Study. *Pediatrics* 2008; 122:e53.
48. E. Michael Lewiecki, MD. Overview of dual-energy X-ray absorptiometry. Up to date 2012.
49. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical applications of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996;17:333-368.
50. Ferrández Longas, A. Estudio Longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta. *Zaragoza* 2005; 62-68.